

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



Estudio de la excreción urinaria de porfirinas en una amplia muestra de la población general de Madrid, screening de porfirias : prevalencia de la porfiria cutánea tardía

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Manuel Grandal Martín

Director

Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

Madrid 2004

ISBN: 978-84-8466-972-2

© Manuel Grandal Martín, 1993



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
Hospital Universitario San Carlos
Ciudad Universitaria
28040-MADRID

RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRATICO
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: que la presente Tesis Doctoral titu-
lada " ESTUDIO DE LA EXCRECION URINARIA DE POR-
FIRINAS EN UNA AMPLIA MUESTRA DE LA POBLACION
GENERAL DE MADRID. SCREENING DE PORFIRIAS: PRE-
VALENCIA DE PORFIRIA CUTANEA TARDIA "
ha sido realizada bajo mi directa dirección y
supervisión por D. Manuel GRANDAL MARTIN en la
Unidad de Investigación sobre Porfirias que
dirijo.

Considero que el trabajo referido reúne los
criterios de originalidad y calidad científica
exigibles para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmo en Madrid a quince
de Octubre de 1992.

Fdo. Prof. R. Enriquez de Salamanca Lorente

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada bajo mi directa dirección y supervisión en la Unidad de Investigación sobre Porfirias que dirijo.

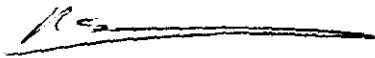
Considero que el trabajo referido reúne los criterios de originalidad y calidad científica exigibles para optar al grado de Doctor. -----

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:


Fdo. Prof. R E de Salamanca

(fecha y firma)

D.N.I. 1.464.335


INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. U.C.M.

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. MANUEL GRANDAL MARTIN, titulado: "ESTUDIO DE LA EXCRECION URINARIA DE PORFIRINAS EN UNA AMPLIA MUESTRA DE LA POBLACION GENERAL DE MADRID, SCREENING DE PORFIRIAS: PREVALENCIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDIA", dirigido por el Prof. Dr. D. Rafael Enriquez de Salamanca, éste Departamento dá su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento
6 de Noviembre de 1992

El Director del Departamento


Fdo.: _____
(fecha y firma)

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DE LA EXCRECION URINARIA DE PORFIRINAS EN UNA AMPLIA MUESTRA DE LA POBLACION GENERAL DE MADRID; SCREENING DE PORFIRIAS: PREVALENCIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDIA.

TESIS DOCTORAL

MANUEL GRANDAL MARTIN
Madrid 1992

A mis padres
y hermanos

A Ronte

AGRADECIMIENTOS

Al Catedrático Dr. Rafael Enríquez de Salamanca, Director de Tesis, por su nivel científico, Orientaciones y Críticas, siempre acertadas.

A todos los miembros de la Unidad de lípidos del Prof. Dr. Gutiérrez Fuentes, por la imprescindible ayuda que me prestaron en la realización del trabajo de Campo.

A la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la U.C.M. y particularmente al Profesor Cesareo J. de Dios Alvarez, por su colaboración en la elaboración de datos.

Siempre guardaré agradecimiento a D. Amador Schuller Perez a quien considero mi maestro médico.

De forma especial, a los miembros de la Unidad de Investigación en Porfirias y Porfirinas, por el auxilio que me han brindado, su cálida acogida y la gran calidad humana y científica de todo el colectivo.

Finalmente, a todos los miembros de la Facultad de Medicina y del Hospital Clínico San Carlos que de forma directa e indirecta han participado de este trabajo de tesis.

Gracias a todos.

INDICE

	<u>Página</u>
I INTRODUCCION	7
METABOLISMO DEL HEMO	7
FISIOPATOLOGIA DE LA EXCRECION DE PORFIRINAS	21
EXCRECION DE PORFIRINAS	27
PORFIRIAS	29
PORFIRIA CUTANEA TARDA	35
PORFIRINURIAS SECUNDARIAS	40
EPIDEMIOLOGIA DE LAS PORFIRIAS	45
SCREENING	52
METODOS DIAGNOSTICOS	60
II OBJETIVOS	63
III MATERIAL Y METODOS	66
DISEÑO	66
MUESTRA	67
MATERIAL ESTADISTICO	68
EL METODO ANALITICO	68
METODO ESTADISTICO	70
IV RESULTADOS Y DISCUSION	72
COMENTARIO DEL METODO ANALITICO	72
ESPECTROFOTOMETRIA DERIVATIVA: MAXIMO	76
DIAGNOSTICO DE SUJETOS AFECTADOS DE PORFIRIA	78

	CASOS DIAGNOSTICADOS	81
	FALSOS NEGATIVOS	87
	ESTIMACION DE LA CANTIDAD DE PORFIRINAS EXCRETADAS	88
	RELACION ENTRE PORFIRINAS EXCRETADAS POR ORINA	
	Y SU COMPOSICION CUALITATIVA	91
	FACTORES PRECIPITANTES Y ASOCIADOS CON LAS PORFIRIAS	91
	ETANOL	92
	SEXO	99
	EDAD	102
	FACTORES DE DEFINICION MORFOLOGICA	108
	MUJERES: MENSTRUACION	114
	ESTROGENOS	118
	EMBARAZO	121
	GLUCEMIA	122
	MEDICAMENTOS	126
	DIAGNOSTICOS PREVIOS	130
V	CONCLUSIONES	135
VI	BIBLIOGRAFIA	238
	TABLAS	138

ABREVIACIONES

ALA	Acido aminolevulinico
ALA-D	Acido aminolevulinico deshidratasa
ALA-S	Acido Aminolevulinico sintetasa
CCL4	Tetracloruro de Carbono
COPRO	Coproporfirina
COPRO-OX	Coproporfirinogeno Oxidasa
CPgeno	Coproporfirinogeno
CPH	Coproporfiria Hereditaria
DE	Desviación Estandard
HC	Hepatocarcinoma
HCA	Hepatitis Crónica Activa
HCB	Hexaclorobenceno
HCP	Hepatitis Crónica Persistente
HEMO-OX	Hemo Oxigenasa
HEP	Porfiria Hepato Eritropoyetica
HEPTAgeno	Heptaporfirinogeno
HEXAgeno	Hexaporfirinogeno
HMB	Hidroximetilbilano
HMB-S	Hidroximetilbilano Sintetasa
ISOCOPRO	Isocoproporfirina
ISOCOPROgeno	Isocoproporfirinogeno
N	Normal
PAI	Porfiria Aguda Intermitente
PBG	Porfobilinogeno
PBG-S	Porfobilinogeno sintetasa
PBG-D	Porfobilinogeno desaminasa
PCT	Porfiria Cutánea Tarda
PENTAgeno	Pentaporfirinogeno
PPE	Protoporfiria Eritropoyetica
PROTO	Protoporfirina
PROTOgeno	Protoporfirinogeno
PROTO-OX	Protoforfirinogeno Oxidasa
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
URO	Uroporfirina
URO-D	Uroporfirinogeno Descarboxila

I INTRODUCCION

METABOLISMO DEL HEMO

Las Porphirinas son tetrapirroles cíclicos carentes de metal. Su núcleo básico común es la porfina, molécula sintetizada por el alemán Fischer que precisamente recibió un Premio Nobel por sus estudios sobre las porfirinas. La estructura de la porfina (Fig. 1) está formada por cuatro anillos pirrólicos, denominados A, B, C y D, unidos entre sí por enlaces metilénicos (alfa, beta, gamma y delta). Siguiendo la nomenclatura de Fischer, en los carbonos situados en posiciones 1 a 8 pueden asentar diversos sustituyentes que configuran las diversas porfirinas. Los porfirinógenos son los verdaderos eslabones metabólicos de la ruta biosintética del hemo mientras que las porfirinas, productos de oxidación, se acumulan o excretan escapando de la citada cadena metabólica (excepción hecha de la protoporfirina).

La IUPAC/IUB (Unión Internacional de Química Aplicada/ Unión Internacional de Bioquímica) ha pretendido implantar una nomenclatura distinta de la de Fischer (Fig. 2), pero con escaso éxito entre los investigadores, que prefieren seguir utilizando la clásica nomenclatura del químico alemán, el primer investigador en el campo de las porfirinas.

Las porfirinas (o porfirinógenos) con dos tipos distintos de sustituyentes pueden constituir teóricamente cuatro posibles isómeros: I, II, III y IV. Sin embargo, en el organismo humano sólo se encuentran los isómeros I y III y únicamente este último conduce a la formación del producto final de la porfirinosíntesis: el grupo hemo. La presencia de tres tipos distintos de sustituyentes confiere la posibilidad de existencia de 15 isómeros pero en el organismo sólo se encuentra el isómero 9 de la protoporfirina, que a su vez pertenece

a la línea isomérica III. Por tanto, la protoporfirina IX debería en puridad etiquetarse como III (Tabla I).

La presencia de porfirinas aumentadas en la orina es una característica común a determinadas situaciones, a un número determinado de porfirias y de muchas otras enfermedades, tal incremento de excreción de porfirinas esta originado por la hipoactividad de algunas de las enzimas que participan en la ruta biosintética del hemo (1)

Las porfirinas son tetrapirroles cíclicos sin un metal acoplado y por lo tanto de escaso o nulo papel homeostático, ahora bien unidos a proteínas específicas y a alguno de los siguientes metales: el hierro, el cobalto y el magnesio, constituyen, en este orden, la hemoproteína, la corrina (constituyente de la vitamina B₁₂) o la clorofila.

Fig. 1

La molécula de porfina. Los anillos se designan con los números romanos, I, II, III, IV. Las posiciones en donde pueden efectuarse sustituciones en los anillos están numeradas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Los puentes metilénicos se designan como α , β , γ , δ .

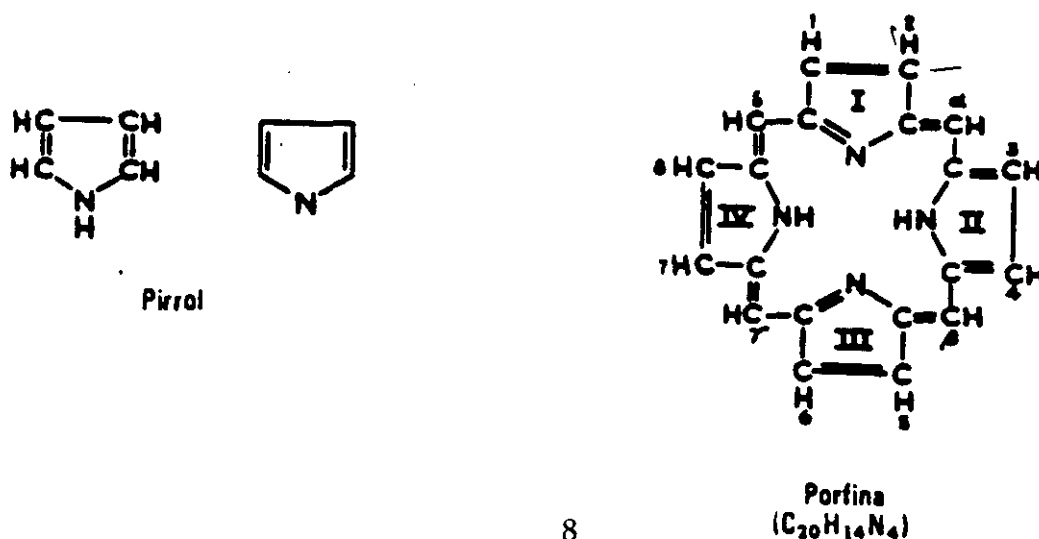
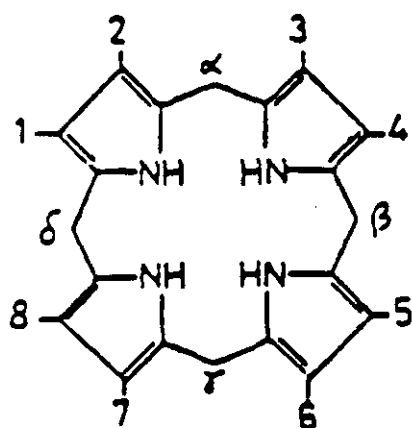
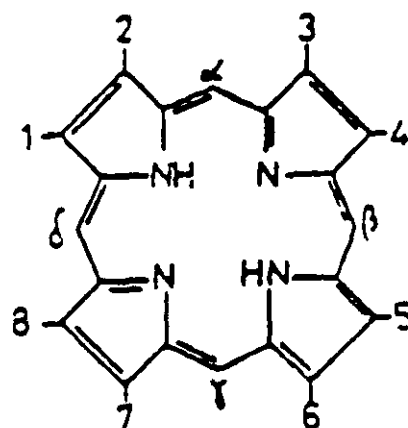


Fig. 2

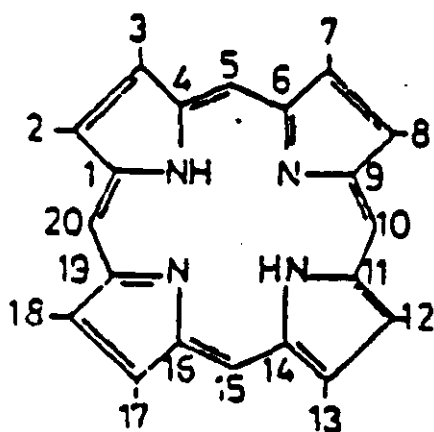


PORFIRINA

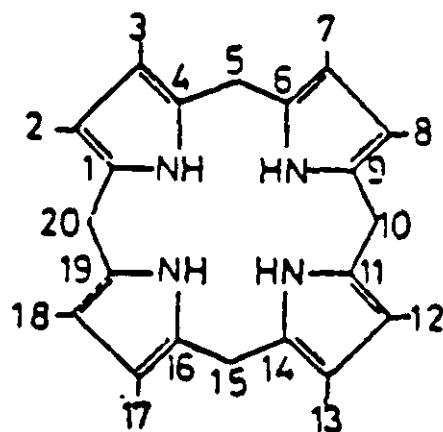


PORFIRINOGENO

F I S C H E R



PORFIRINA



PORFIRINOGENO

I U P A C

2 Sistemas diferentes de nomenclatura de la Porphirina, sólo difieren en la numeración de los átomos de carbono y nitrógeno. Arriba la definición original por Fischer.

Tabla I: SUBSTITUYENTES DE DIVERSAS PORFIRINAS; NOMENCLATURA Y ESTRUCTURA

NOMBRE	SUBSTITUYENTES							
IUPAC	2	3	7	8	12	13	17	18
FISCHER	1	2	3	4	5	6	7	8
Uroporfirina III (I)	A(A)	P(P)	A(A)	P(P)	A(A)	P(P)	P(A)	A(P)
Heptaporfirina III	M	P	A	P	A	P	P	A
Hexaporfirina III	M	P	M	P	A	P	P	A
Pentaporfirina III	M	P	M	P	A	P	P	A
Coproporfirina III (I)	M(M)	P(P)	M(M)	P(P)	M(M)	P(P)	P(M)	M(P)
Dehidroisocopro III	M	V	M	P	A	P	P	M
Isocopro III	M	E	A	P	M	P	P	M
Desetilisocopro III	M	H	A	P	M	P	P	M
Hidroisocopro III	M	HE	A	P	M	P	P	M
Harderoporfirina IX	M	V	M	P	M	P	P	M
Mesoporfirina IX	M	E	M	E	M	P	P	M
Hematoporfirina IX	M	HE	M	HE	M	P	P	M
Protoporfirina IX	M	V	M	V	M	P	P	M

Abreviaturas: M: $-\text{CH}_3$; E: $-\text{C}_2\text{H}_5$; A: $-\text{CH}_2-\text{COOH}$; P: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
V: $-\text{CH}=\text{CH}_2$; H: $-\text{H}$; HE: $-\text{CHOHCH}_3$.

Los seres con vida están capacitados para formar Hemo Proteínas (Tabla II) y clorofilas desde precursores muy simples por una ruta común hasta el estado de protoporfirina. De estos, los porfirinógenos son los verdaderos intermediarios de la síntesis del Hemo (2). El pool intracelular de Hemo sintetizado, producto final de la porfirinosíntesis inhibe por control de retroalimentación la síntesis y la actividad de la enzima primera y limitante de esta ruta metabólica (ALA-sintetasa) (3).

Tabla II

FUNCIONES Y TIPOS DE HEMOPROTEINAS

- Unión reversible con el oxígeno:
 - Hemoglobina
 - Mioglobina

- Reacciones con el oxígeno molecular:
 - Citocromo P-450 (monooxigenasa)
 - Triptófano oxigenasa (dioxigenasa)
 - Citocromo oxidasa (oxidasa)

- Reacciones con peróxidos:
 - Peroxidasa
 - Catalasa

- Reacciones de transferencia de electrones:
 - Citocromos.

La ruta para la Biosíntesis del Hemo (4) se inicia con el Succinil-CoA derivado del ciclo de Krebs y un aminoácido, la Glicocola o la Glicina. Así es como se forma el ácido Delta-Aminolevulínico (ALA); esta síntesis está catalizada por la enzima ALA-sintetasa (ALA-S) y se realiza dentro de la mitocondria (Fig. 3).

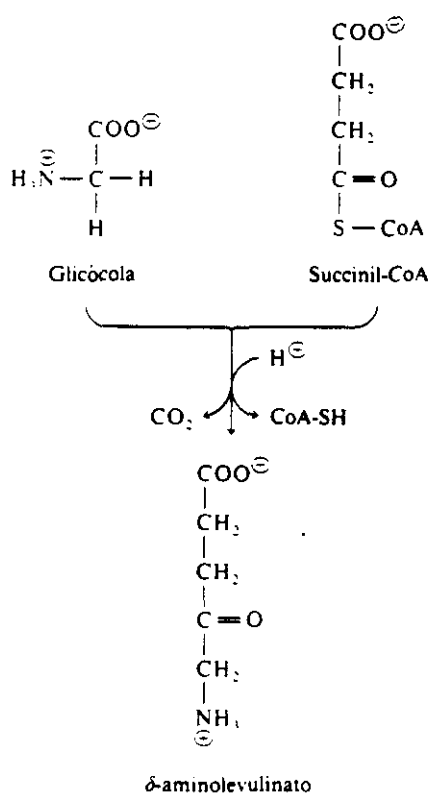
Las moléculas de ALA marchan al citoplasma, donde la intervención de otra enzima, la ALA-Deshidrasa (ALA-D) une dos moléculas de ALA y forma el monopirrol Porfobilinógeno (PBG). Estos dos compuestos, PBG y ALA, se conocen como verdaderos Precursores de las Porphirinas. El ALA-S es una enzima de vida media corta y generalmente lábil fuera de los tejidos (5), por la otra vertiente, el ALA-D es una enzima termoestable y típicamente sulfídrica y es de gran sensibilidad, pudiendo ser inhibida por múltiples fármacos y tóxicos, por lo que el organismo la posee en gran cantidad (6) (Fig. 4).

Las moléculas de PBG se unen 4 a 4 al intervenir la enzima uroporfirinógeno I-sintetasa. El tetrapirrol resultante es lineal (Fig. 5) y recibe el nombre de Hidroximetilbilano (HMB). Este tetrapirrol se cicla, de forma espontánea, al unir sus extremos, originando el Uroporfirinógeno I (Urógeno I) (Fig. 6). Pero cuando funciona conjuntamente la enzima Urógeno III-Sintetasa (isomerasa o cosintetasa) (7), se produce el isómero asimétrico, en el cual hay un pirrol en posición invertida. Así es como se sintetiza el Urógeno de la serie isomérica III que demuestra actividad fisiológica (8) (Fig. 7). Cada monopirrol detenta en su estructura cadenas laterales, formadas por un radical acetato y otro propionato; así pues, cada Urógeno I y III posee 8 grupos carboxílicos libres (-COOH). Como únicamente la serie isomérica III fabricará el Hemo, en condiciones normales hay una gran cantidad de la isomerasa (1).

El paso siguiente para la consecución del Hemo consiste en la descarboxilación secuencial, del acetato en metilo, de las cuatro cadenas de los radicales acetato quitando a cada una un grupo carboxílico sucesivamente; al final el resultado es un coprógeno III con sus cuatro grupos carboxílicos libres por sus cuatro radicales propionatos. La descarboxilación es secuencial, comenzando a descarboxilar en primer lugar el grupo acetato del anillo D, para seguir luego con los de los anillos A, B y C (9, 10), dando como resultado porfirinógenos con 7, 6 y 5 grupos carboxílicos sin nombre propio que los identifique, como a la Uro y Copro que lo hicieron por la dependencia inicial a su extracción de tal y cual líquido orgánico (Fig. 8).

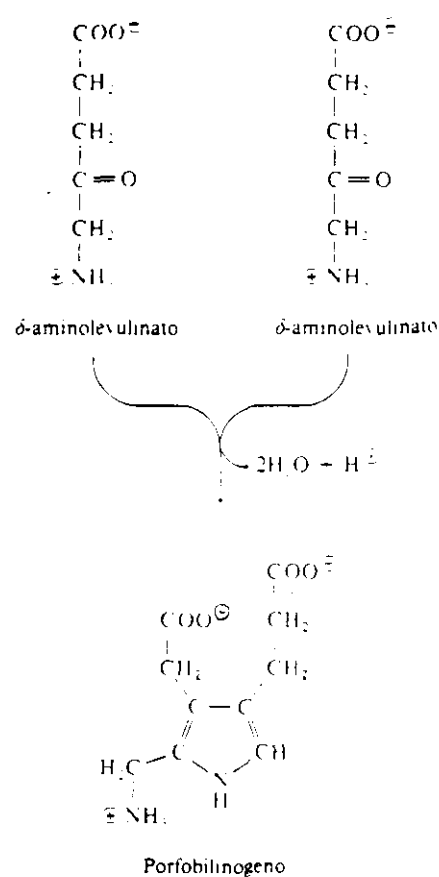
La misma enzima actúa sobre el Urógeno de la serie isomérica I para formar el Coprógeno I correspondiente.

Fig. 3



Biosíntesis de δ -aminolevulinato a partir de glicocola y succinil-CoA en bacterias y animales

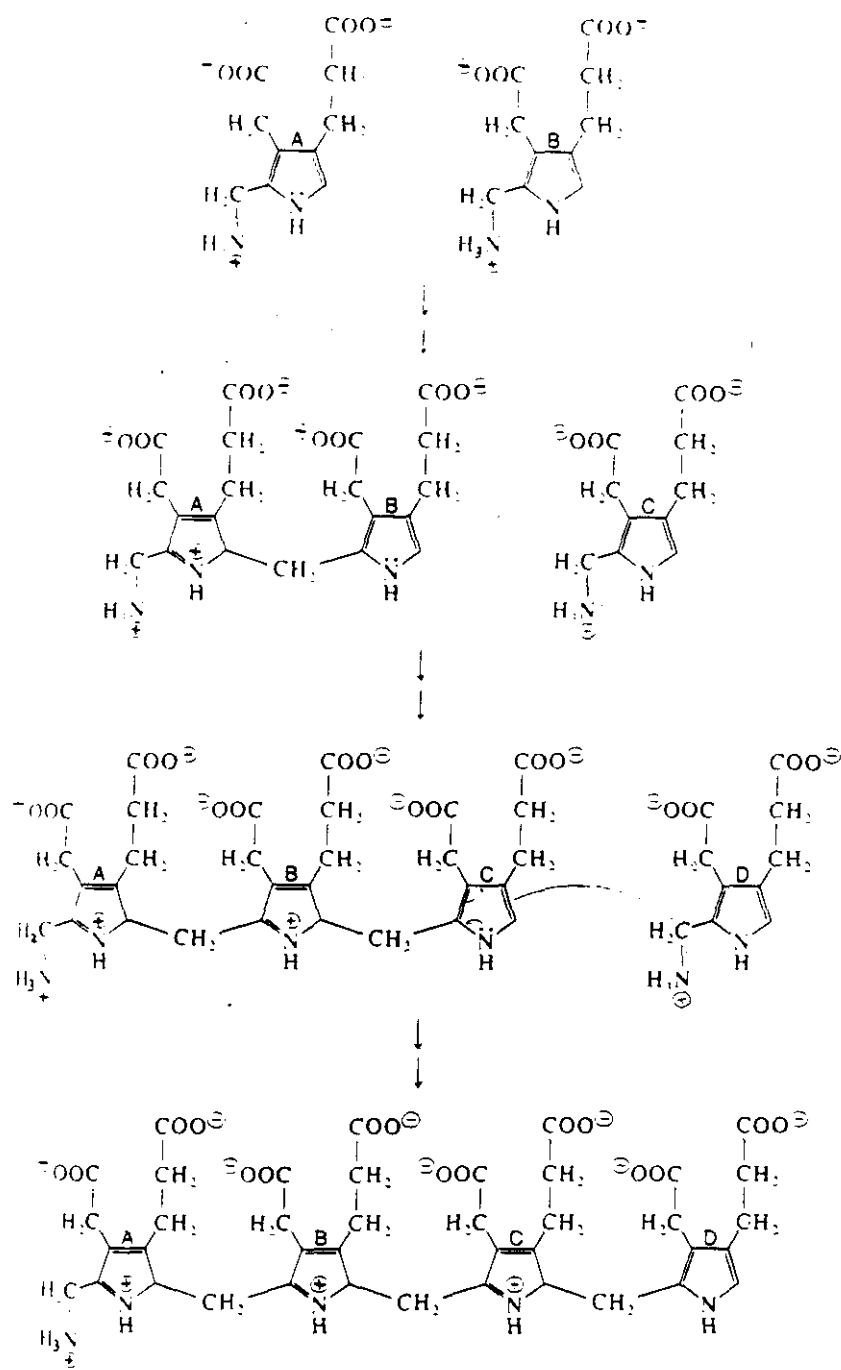
Fig. 4



Biosíntesis de porfobilinógeno a partir de dos moléculas de δ -aminolevulinato

Fig. 5

Polimerización de cuatro moléculas
de porfobilinógeno para formar HMB
(Abreviatura: A, B, C y D hacen
referencia a los anillos del hemo)



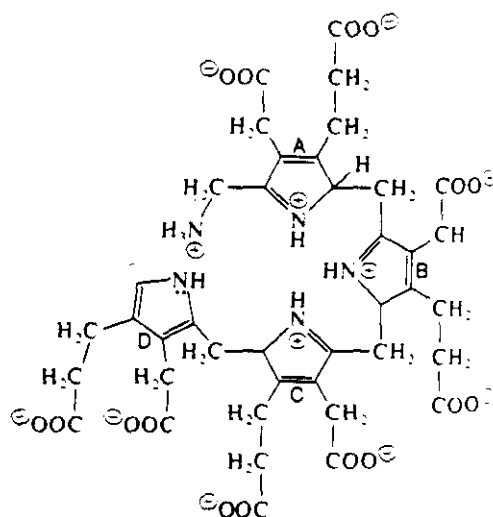
Hidroximetilbilano

Fig. 6

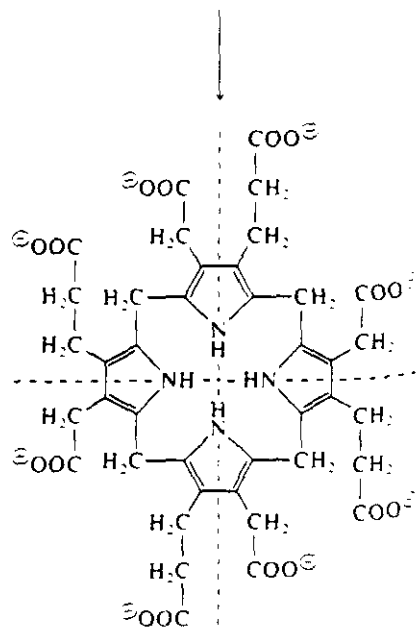
Formación de uroporfirinógeno I a partir de HMB. La uroporfirinógeno I sintasa cataliza la ciclación del HMB para generar la molécula simétrica del uroporfirinógeno I. Esta molécula no es la precursora del hemo. La ciclación induce desplazamientos de los dobles enlaces en los cuatro anillos. Las líneas discontinuas representan los planos de simetría de la molécula: el corte de las dos líneas representa el centro de simetría.

Hidroximetilbilano

Uroporfirinógeno I

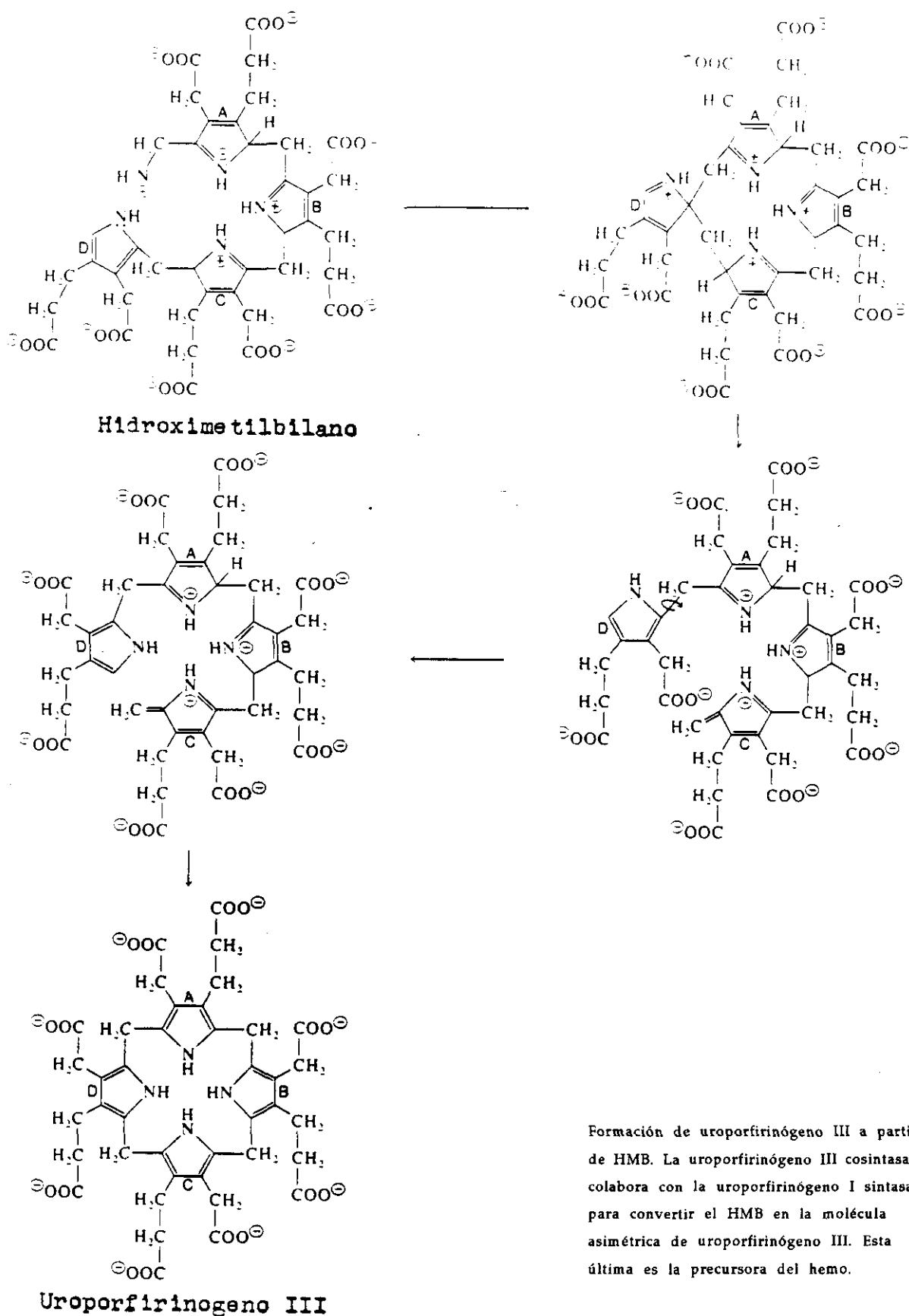


Hidroximetilbilano



Uroporfirinogeno I

Fig. 7



Así es como hacen los glóbulos rojos humanos, cuya velocidad descarboxilativa es de unas 7 veces menor en la serie I respecto a la III (4, 8). Con la producción del Coprógeno I termina la ruta biológica de esta serie isomérica, pasando a ser excretada o acumulada.

La enzima Coprógeno-oxidasa (11), cataliza la descarboxilación oxidativa de los radicales propionatos en los anillos A y B del Coprógeno III, hasta aquí fabricado; el resultado es la síntesis de Protoporfirinóneo IX (Fig. 8).

En la penúltima reacción de la biosíntesis del Hemo, el Protoporfirinógeno IX (Protógeno III) se oxida hasta Protoporfirina IX por la actuación de una enzima mitocondrial, la PROTO-oxidasa (Fig. 8).

El Hemo queda sintetizado al actuar en este último eslabón, por catalizar la muy específica Ferroquelatasa o HEMO-sintetasa la inserción del hierro ferroso en el anillo de la Protoporfirina IX (Fig. 9).

El Hemo sintetizado controla por un mecanismo de retroalimentación la velocidad de la ruta, activándola o inhibiéndola al controlar la síntesis y actividad de la enzima ALA-S, la primera de todas (12) (Fig. 10)

Fig. 8

Formación de protoporfirina IX
a partir de uroporfirinógeno III

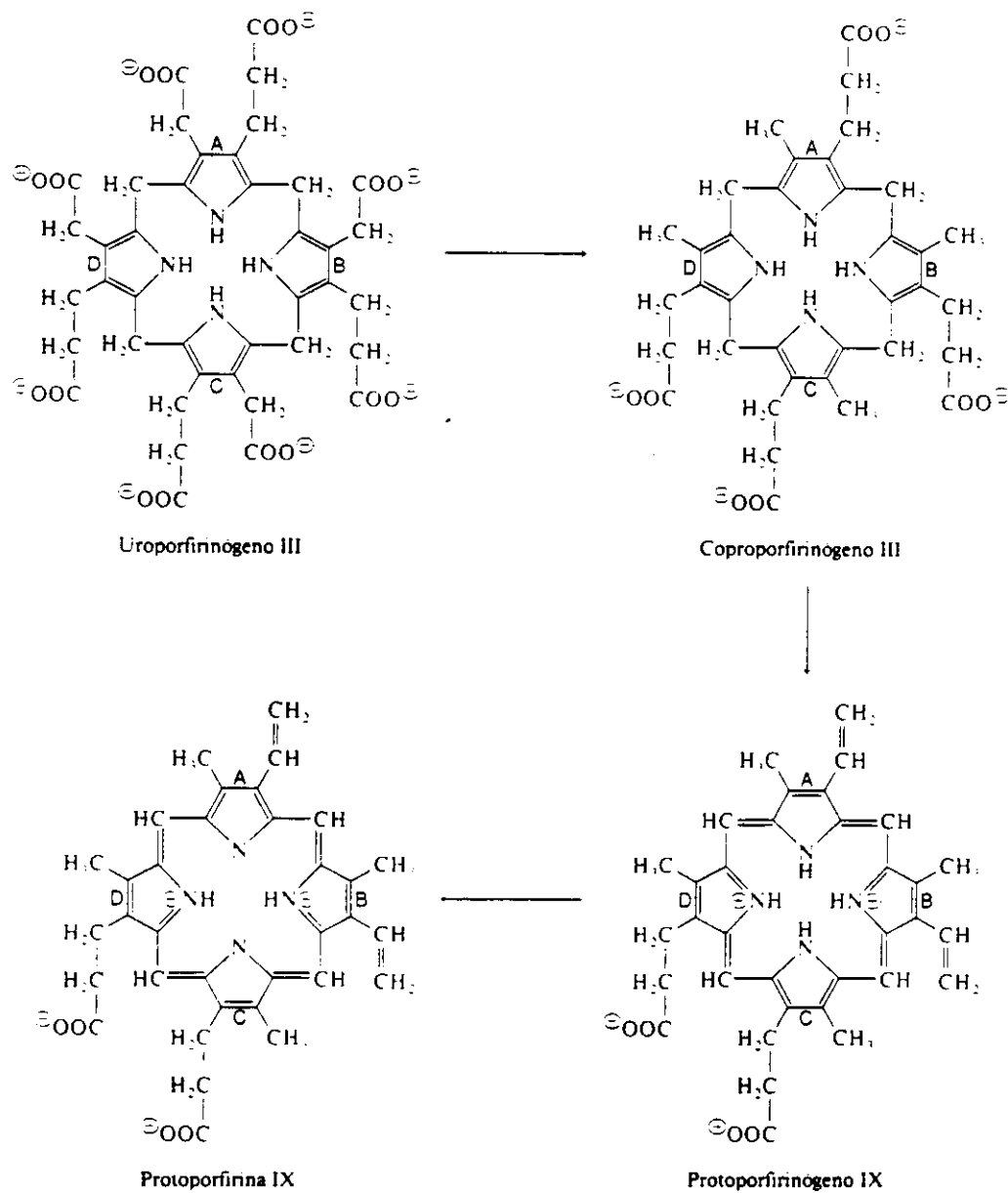


Fig. 9

Formación del Hemo a partir
de protoporfirina IX.

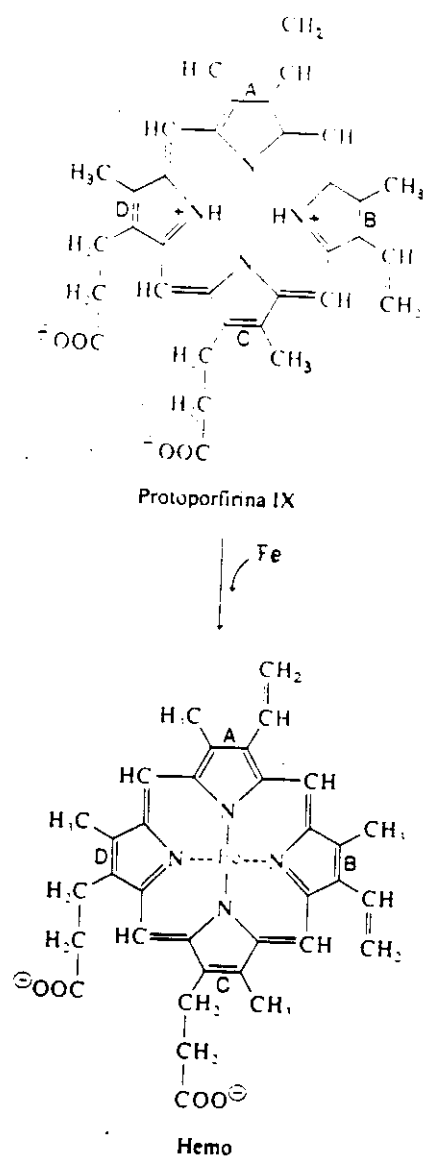
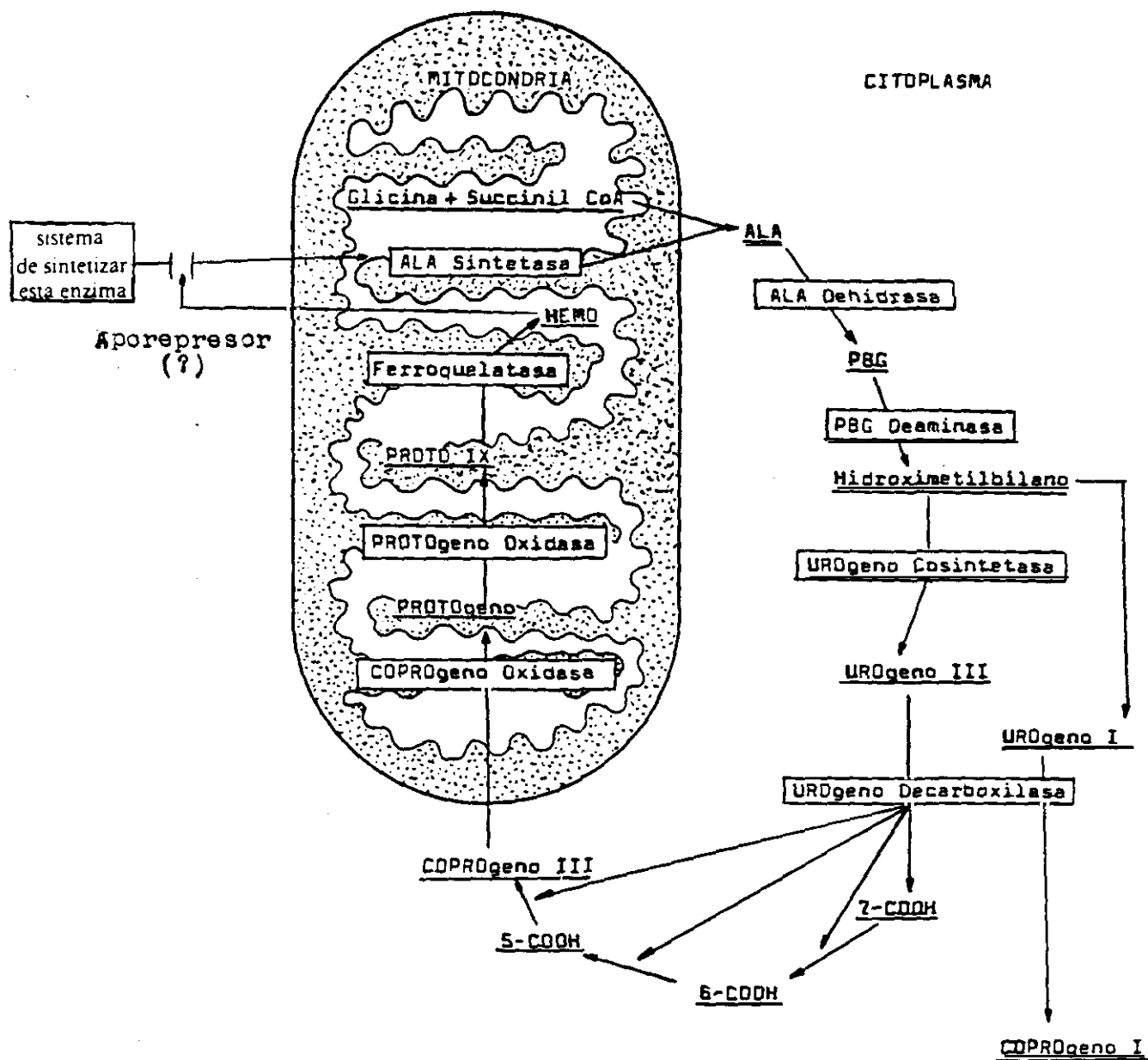


Fig. 10: Compartimentalización de la biosíntesis del Hemo.

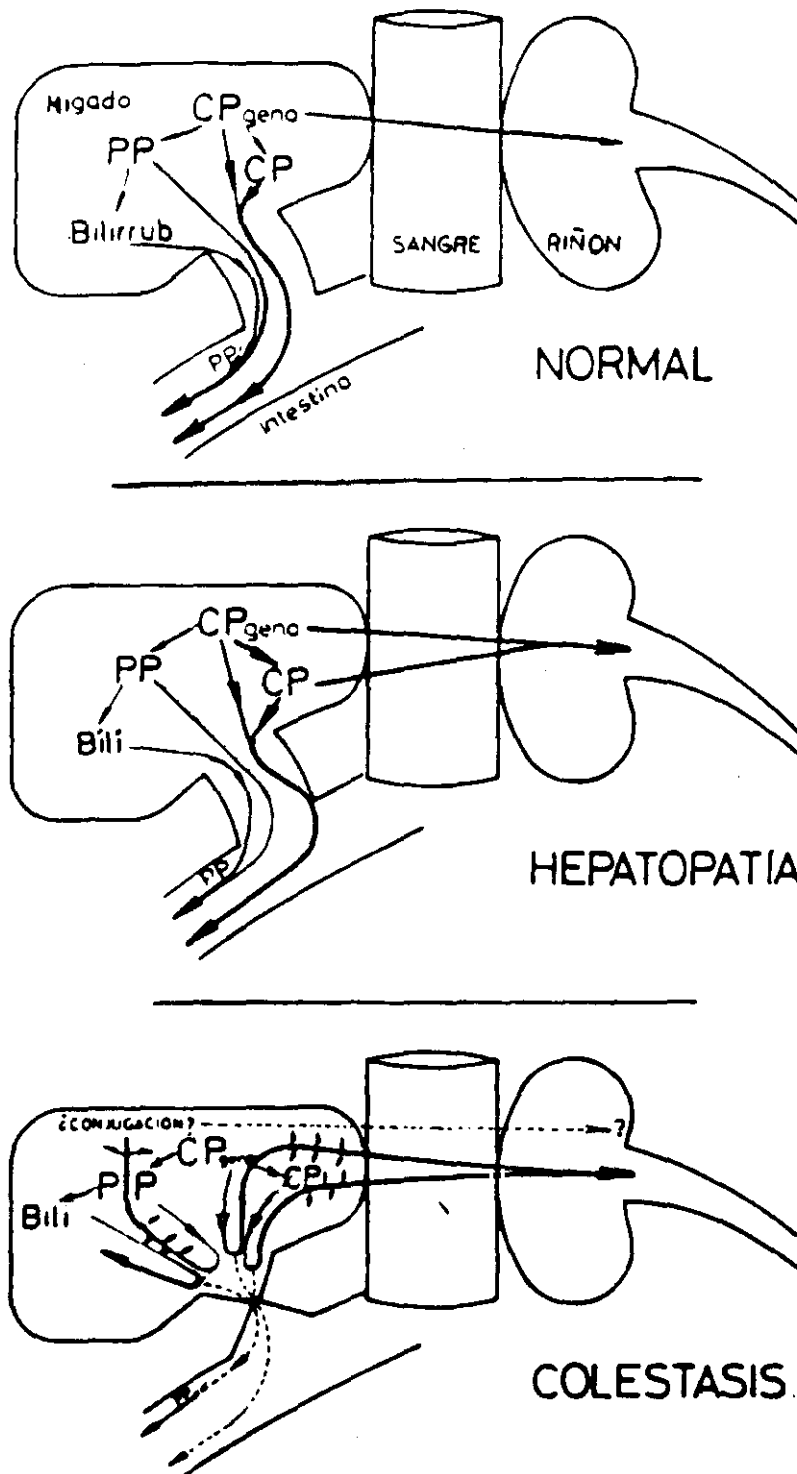


FISIOPATOLOGIA DE LA EXCRECION DE PORFIRINAS

La continua síntesis molecular producto de la ruta metabólica del hemo, permite la presencia de cada una de las porfirinas en casi toda la economía. El organismo regula de forma general y especializada su presencia por los medios de los que está dotado, fundamentalmente por la homeostasis renal y hepática, por lo que tan sólo se eliminan algunos centenares de microgramos de porfirinas. El Ac Delta-Aminolevulínico (13) y el porfobilinogeno (14) infundidos en vena son eliminados exclusivamente por la orina, de la misma forma lo son la uroporfirina y el uroporfirinógeno. Las porfirinas dicarboxílicas y sus porfirinógenos, sin embargo, son excretadas por completo por la vía biliar (15-16) por lo que sólo pueden ser buscadas en las heces. Las porfirinas tetracarboxílicas tienen una conducta excretoria variable, porque pueden seguir las dos vías excretorias (riñón o/e hígado) dependiendo de la función alterada de estos órganos (17) (Fig. 11).

Para explicar los problemas relativos a la excreción de las porfirinas y precursores han sido realizadas múltiples experiencias. la Escuela de Rimington, utilizando conejos, demostró que tras la inyección intravenosa de coproporfirinógeno, una tercera parte evolucionaba hasta Protoporfirina, una décima parte era recogido en bilis y, en orina la mitad que en bilis. También comprobaron que la excreción urinaria aumentaba más del doble tras la administración de Acido Ascórbico, así como tioglicolato que al ser sustancias reductoras limitaban la autooxidación rápida del coproporfirinógeno. También observaron excreción renal al producir lesión del hepatocito y al ligar el conducto biliar.

Fig. 11: Rutas excretoras de la CP y del CPgeno endógenos.
(Reproducido de Enríquez de Salamanca y cols., CSIC, Madrid).



En ratas normales, la inyección intravenosa de CP reprodujo los mismos resultados, expresados en el párrafo anterior, al ligar el conducto biliar común, y también demostró la presencia de estas porfirinas en orina después del tratamiento con etinilestradiol y la inyección de bromosulfoftaleína (18).

En el hígado, la regulación de la porfirinosíntesis y la cuantía de su excreción no parece limitarse a la ALA-S, ya que en el mantenimiento de un nivel adecuado del depósito de hemo regulador también interviene la hemo-oxigenasa, enzima limitante del catabolismo del hemo. La inducción de la hemo-oxigenasa puede realizarse por dos mecanismos, el primero mediado por el hemo y el otro independiente del hemo regulador. La existencia de estos dos mecanismos de control de actividad de la hemo-oxigenasa plantea la posibilidad de otros factores fisiopatológicos responsables de la inducción de la hemo-oxigenasa, sin ser el hemo el mediador y que pueden causar un descenso indirecto del depósito de hemo regulador y, por tanto, de estimular la porfirinosíntesis aumentando la excreción de porfirinas. (19)

Otros investigadores (20 y 21), también postulan que el hallar una coproporfirinuria en las hepatopatías (22) se debería a la propia lesión hepática -observación descrita hace más de 90 años (25)-, así en la cirrosis hepática no porfírica se encuentra un incremento de actividad hepática de ALA-S, aunque exista una tasa hepática de CP dentro de la normalidad (23 y 24). La enfermedad hepática maligna también produce elevación de la excreción urinaria de COPRO y no de URO, tanto por síntesis aumentada de porfirinas como por variaciones en la vía excretoria, observaciones hechas sobre grupos de hepatocarcinomas (25, 26, 27).

El hecho de que exista en las hepatopatías un escape de coprógeno de la ruta biosintética (18, 28) se debería a la rápida oxidación a coproporfirina al aumentar el pool de Coprógeno debido al déficit de la enzima coprogeno-oxidasa (29, 30) producido por la hepatopatía y/o sus causas; la presencia del coprogeno y la coproporfirina aumentados en la orina (31 al 34), se debería a su excreción renal, por la presencia en exceso en el suero de CPgeno y COPRO por el hepatocito de función anormal debida a la lesión tóxica (tetracloruro de carbono) u otra causa (enfermedad primaria).

El aumento en la actividad de la ALA-S causada por el alcohol sugiere la deplección del hemo libre mitocondrial por mecanismos diversos como la inhibición sobre otras enzimas de esta ruta metabólica; la sobrecarga de etanol no introduciría ninguna disminución en la actividad de la enzima COPRO-OX (29, 30, 35); en la hepatopatía etílica se incrementa en la orina la coproporfirinuria, esto parece obedecer a un aumento de la síntesis porfírica o a fenómenos de salida de la ruta metabólica (36 a 38).

El hierro, tanto en sus formas ferrosa como férrica, tiene un efecto sinérgico sobre la inducción del ALA-S causada por sustancias porfirinogénicas (37, 31, 32). En animales de experimentación, la sobrecarga aguda de hierro produce un aumento de la actividad de la hemoxigenasa y del ALA-S; la siderosis hepática experimental causada por sobrecarga de hierro no es causa de la disminución en la actividad de la COPRO-OX la sobrecarga crónica provoca la aparición de cambios adaptativos en la actividad de las dos enzimas, con el resultado de concentraciones anormales de hemo microsomal; las diferencias en la regulación y de la fisiopatología en la biosíntesis del hemo entre el tejido eritropoyético y el tejido hepático, vendría explicada por la existencia de un conjunto de genes temporales que regularían la inducción secuencial de las enzimas participantes de la

biosíntesis del hemo y sugiere que las enzimas de la porfirinosíntesis se encuentran totalmente expresadas en las células eritroides y que es el aporte de hierro, por medio de transferrina, el factor regulador fisiopatológico de esta ruta de biosíntesis; la inhibición de la URO-Decarboxilasa y de la UROPORFIRINOGENO-III-COsintetasa en sistemas in vitro de lisados hepáticos de porcino al añadir hierro, han sido experimentados, pero siguiendo la misma técnica, sólo que en rata, se consiguió el efecto contrario (39 al 41).

Las experiencias más recientes en ratas y ratones, con porfiria inducida con HBC y además hierro, sugieren la generación de radicales tóxicos libres ligados a la peroxidación lipídica (33, 42) y, a posteriori, ha sido sugerido que tales radicales pueden interaccionar con la URO-decarboxilasa o sus substratos (43), inhibiendo la actividad de dicha enzima.

El aumento de la coproporfirinuria en las Icterias Obstructivas fue descrita hace más de 50 años (44); en las colestasis intra y extrahepáticas el aumento del isómero I de la coproporfirina es característico; esto se debería a la alteración en la ruta biosintética que hace que esta porfirina que habitualmente se excreta por la vía hepato-biliar (27) aparezca en la orina (26, 28, 45 al 47); la observación de hipercoproporfirinuria del tipo I se ha investigado y demostrado en múltiples enfermedades y síndromes colestáticos (pre, intra y/o posthepáticos): hepatitis aguda, mononucleosis infecciosa, cirrosis no alcohólicas, síndrome de Zieve, hepatitis obstructiva, ingesta de anovulatorios (17, 45, 48, 49 al 51), ictericias obstructivas, síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor (28, 48); así como la desviación de una mayor cuantía de COPRO hacia la orina se achaca a la disminución del transporte de COPRO hacia la bilis, por alteraciones del mecanismo de excreción hepática (46, 47, 52); parecido a como la bilirrubina se elimina por la orina, al no poder ser excretada por la bilis y ser

regurgitada al plasma en la ligadura del conducto biliar común; en las situaciones con colostatismo, el trastorno de la excreción biliar deriva a la COPRO, aumentándola en la orina.(53) En la insuficiencia renal crónica, sin embargo, se objetiva un descenso en la excreción renal de COPRO (54)

EXCRECION DE PORFIRINAS (Fig. 12)

Según Elder y Urquhart (55) los humanos adultos sintetizan unos siete micromoles de hemo/kg. de peso corporal/día, de los que alrededor del 80% es producido en el tejido eritroide (médula ósea). El resto es sintetizado fundamentalmente en el hígado, donde la mitad del hemo producido se dirige a la formación de hemoproteínas de la serie del citocromo P-450.

Ena y col, (56), del grupo madrileño de la UNIDAD DE INVESTIGACION EN PORFIRIAS Y PORFIRINAS, determinaron en 104 individuos normales excreciones medias de 2.11 ± 1.24 mg/L de ALA y 1.55 ± 1.02 mg. de PBG, sin detectar diferencias significativas en razón del sexo.

La orina y la bilis contienen tanto porfirinógenos como porfirinas derivadas de ellos por autooxidación previa a su excreción (57), los porfirinógenos son muy inestables y rápidamente se oxidan a sus correspondientes porfirinas. La ruta de excreción va a ser determinada por las propiedades de solubilidad de las diferentes porfirinas (58), (Fig. 12). Según la revisión que realizó Peña. (59), de la excreción cuantitativa normal de porfirinas en orina y heces, se deduce que las heces constituyen la principal vía de excreción de porfirinas. A su vez, Enríquez de S.R. y col. (60, 61) determinan en un gran colectivo los valores medios de excreción urinaria y fecal de porfirinas, lo cual se muestra en la Tabla III.

Los estudios sobre la influencia del factor sexo en la excreción urinaria de porfirinas (60, 61), determinan que, por término medio la porfirinuria total es significativamente más alta en varones que en mujeres. La diferencia en el tipo de excreción podría explicarse por factores hormonales, ya que sólo se ponen de manifiesto en los grupos

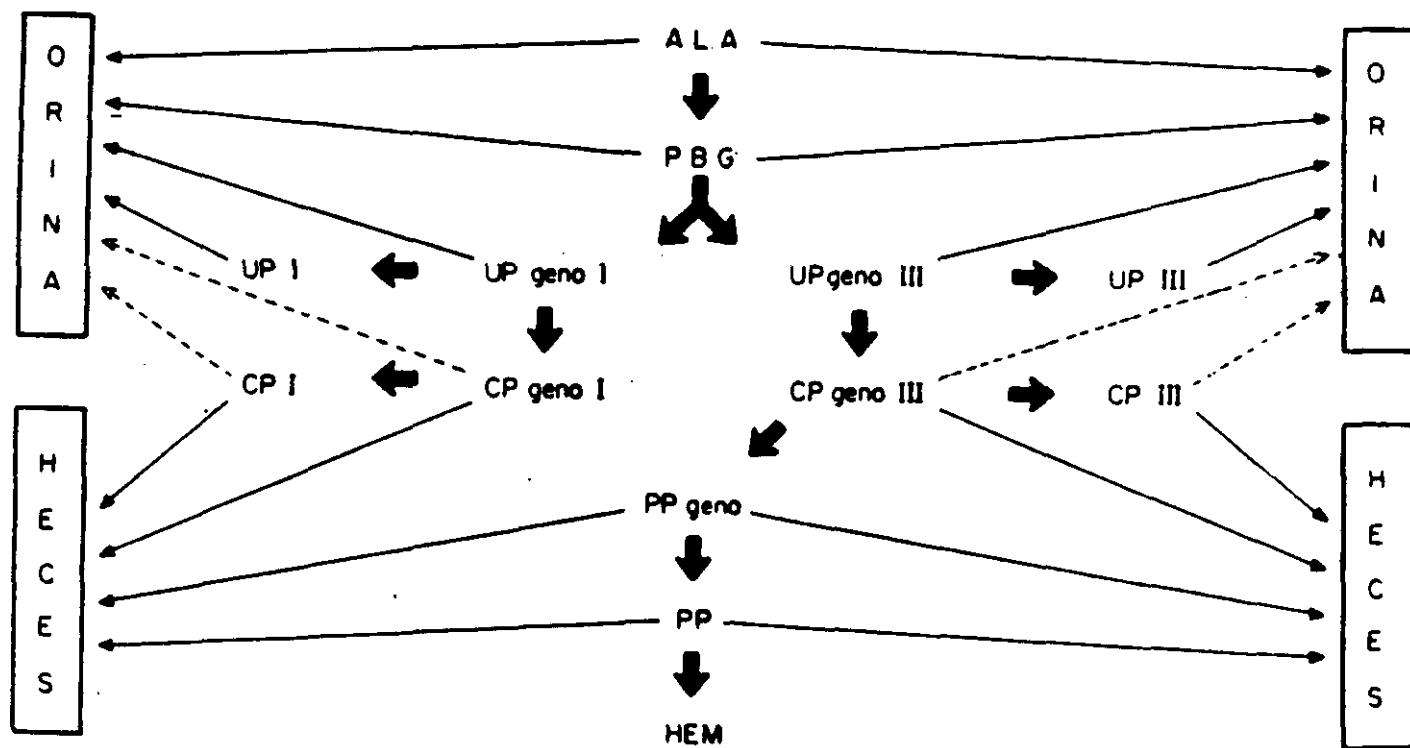
de edad comprendidos entre los 21 y los 60 años. En las mujeres de 21 a 40 años hay un incremento de la eliminación porcentual de la uroporfirina y menor eliminación de coproporfirina, tal fenómeno es inverso al que sucede en los varones del mismo grupo de edad.

Tabla III Excreción de porfirinas en sujetos normales;

Según Enriquez de Salamanca y Colas.

	Orina (n=219)			
COPRO	51	+/-	27.50	microgr/L
URO	3.9	+/-	3.68	"
8-COOH	15.32	+/-	8.15	%
7-COOH	4.48	+/-	2.82	%
6-COOH	0.84	+/-	1.2	%
5-COOH	2.25	+/-	2.06	%
4-COOH	76.77	+/-	11.7	%
Indice-PCT	5.84	+/-	4.02	%
$I-PCT = 7-COOH \times 100 / 7-COOH + 4-COOH$				

Fig. 12: Rutas de excreción de las porfirinas



PORFIRIAS

Las porfirias son errores congénitos (Tabla IV) del metabolismo de las porfirinas originados por la hipoactividad de algunas de las enzimas que participan de la ruta biosintética del Hemo (62).

Tabla IV

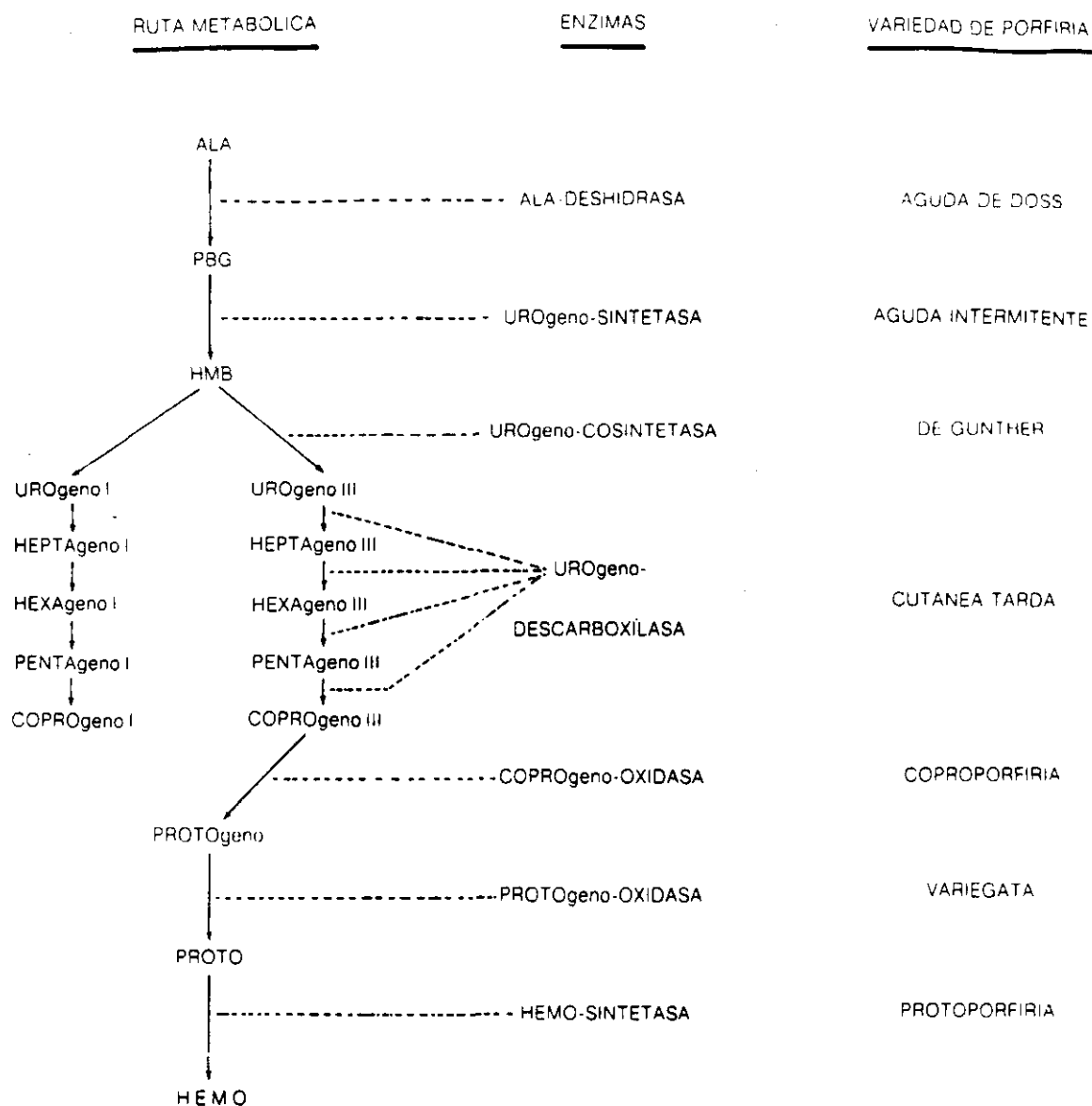
Transmisión hereditaria de las porfirias

Autosómica dominante		Autosómica recesiva
McKusick*		
	12527	Aguda de Doss
Aguda intermitente	17600	
	26370	Congénita de Günther
Cutánea tarda	17610	
Coproporfiria hereditaria	12130	
Variegata	17620	
Protoporfiria	17700	

(*) Codificación de la enfermedad en el catalogo de McKusick.

Para una adecuada comprensión de las porfirias es conveniente recordar, aunque de forma somera, la ruta biosintética (2) y el diagnóstico bioquímico en la orina de los porfíricos (63). En la Tabla V, se indican las diversas porfirias junto a la enzima cuyo defecto es responsable de la enfermedad.

Tabla V



Esquema de la biosíntesis del hemo y tipos de porfirina en relación a la enzima alterada que las origina.

Abreviaturas ALA; ácido aminolevulinico
PBG; porfobilinogeno
HMB; hidroximetilbilano
geno; porfirinogeno

Habitualmente, al menos el 88% del ALA producido es metabolizado a Hemo. El resto es también excretado sin cambios o convertido en metabolitos intermediarios como las porfirinas. El total de porfirinas excretado por orina, incluyendo los porfirinógenos, es de 30 a 320 nm./litro, de los cuales, el 85% son de Copro y el 15% de uro (55).

El exceso fisiológico de las enzimas ALA-D y urógeno-cosintetasa condiciona el que las porfirias de Doss y de Gunther únicamente se manifiesten en homocigóticos. Los familiares heterocigotos que tienen una hipoactividad de alrededor del 50% del valor normal son asintomáticos y como tales se heredan de forma autosómica recesiva.

Las otras variedades de porfiria se transmiten con carácter autosómico dominante (Tabla IV). Los enfermos y sus familiares afectados son heterocigotos con actividades enzimáticas reducidas al 50%. También se han identificado pacientes homocigóticos en los que la enfermedad adquiere una expresividad clínica más temprana e intensa como lógica consecuencia de la hipoactividad enzimática marcadísima (Tabla V).

Se ha estimado que las porfirias transmitidas con carácter autosómico dominante sólo se manifiestan clínicamente en el 20% de los casos. Por tanto, sólo estamos detectando la punta del iceberg de la inmensa mayoría de los errores congénitos del metabolismo de las porfirinas (1). (Tabla V bis).

La porfiria aguda de DOSS fue descrita por este autor en 1986 (64) como variante de la PAI; en ella está incrementada la excreción urinaria de ALA y COPRO. Han sido descritas un descenso del 50% de esta enzima, ALA-deshidrasa en individuos asintomáticos heterocigóticos.

La PAI es denominada también "Porfiria Sueca" por su gran prevalencia en la región norte de este país escandinavo. En otros países se han comunicado prevalencias oscilantes entre 1.2 y 8 por 100.000 habitantes, pero dado que los individuos afectados son asintomáticos y no detectados, se ha estimado que la prevalencia en Europa podría alcanzar la cifra de 1 por 20.000 (69). La PAI es la más común de las porfirias agudas hepáticas; se encuentra en todas las razas y en el mundo entero (65, 66).

La porfiria eritropoyética congénita (C.E.P.) es junto con la de DOSS, la más rara de las porfirias (67). La CEP es también conocida como enfermedad de Günther (68); fue la primera porfiria descrita (por Schultz en 1879) (69), y fue la primera en la que se demostró un defecto enzimático (70, 71); es también, junto a la porfiria de Doss, la única porfiria humana que se transmite de un modo recesivo. En la orina de estos enfermos hay grandes cantidades de URO y una menor proporción de COPRO pero con fluctuaciones diarias y estacionales. Otras cantidades menores de porfirinas 7, 6 y 5 carboxílicas pueden ser también extraídas, pero su patrón de excreción es muy diferente del que se encuentra en la PCT. La fracción mayor de la URO y COPRO urinarias es de la serie isomérica I (más del 80%), el ALA es normal o ligeramente elevado y el PBG suele ser normal (72).

En 1969, Piñol Agadé y cols descubrieron una porfiria no clasificada, cuyo patrón urinario es enteramente similar al de aquellos con PCT; la orina contiene cantidades excesivas de URO, 7, 6, 5-COOH y COPRO. La URO y la 7-COOH están especialmente elevadas y la 5-COOH sólo en ocasiones (73). Se denomina porfiria hepatoeritropoyética y hasta ahora han sido publicados tan sólo 13 casos. Es la forma homocigótica de la PCT.

Tabla V, bis.

CLASIFICACION DE LAS PORFIRIAS

Según su origen	Según su sintomatología
<i>Eritropoyéticas:</i>	
- Congénita de Günther	Cutáneas
- Protoporfiria	
<i>Hepáticas:</i>	
- Cutánea tarda	
- Variegata	Mixtas
- Coproporfiria	
- Aguda de Doss	Agudas
- Intermitente aguda	

Por su peculiar importancia la PCT será descrita en un capítulo aparte.

La Coproporfiria hereditaria puede permanecer en estado latente por tiempo indefinido; es un trastorno heredado con carácter dominante, caracterizado por la disminución de la COPRO-OX y el aumento fecal de la excreción de coproporfirina, en tanto que la urinaria puede estar o no elevada. Un aumento de la COPRO urinaria no es específico de esta porfiria, ya que se observa en un gran número de afecciones hepáticas, hematológicas, malignas y tóxicas (74).

La porfiria Variegata está clasificada como una de las porfirias agudas y, aparte de la HCP (75, 76), es una porfiria asociada a hallazgos clínicos de dos tipos: el ataque agudo que incluye síntomas abdominales y neuropsiquiátricos acompañados de excreción urinaria aumentada de porfirinas y lesiones fotocutáneas relacionadas con la sobreproducción de porfirinas. La variedad de síntomas de la PV en sus estados agudos o latentes pueden dar como resultado su confusión con otros estados, por ejemplo, ulcus péptico agudo, apendicitis aguda, pancreatitis aguda, colecistitis aguda, enfermedad diverticular aguda, infección pélvica aguda, espasmo esofágico, así como con alteraciones psicósomáticas como la dispepsia funcional o el colon irritable igual que las otras porfirias agudas; y la forma cutánea puede tener el diagnóstico diferencial con una variedad amplia de signos dermatológicos, incluidos los de las Porfirias Dermatológicas y Hepáticas (77 al 80).

La protoporfiria eritropoyética (EPP), es la única en la que no se excretan por orina cantidades anómalas de porfirinas ni precursores. Mientras que su verdadera incidencia no está bien documentada, los casos están siendo reconocidos en un numero que aún todavía está incrementándose; ha sido sugerida una frecuencia similar a aquella de las que previamente se ha reconocido como la más común de las porfirias, la PCT (81). Es transmitida con carácter autonómico dominante pero tiene una expresividad altamente variable, la EPP afecta a hombres y mujeres por igual y ha sido diagnosticada en personas de una gran variedad étnica y orígenes geográficos (39 al 41, 82, 83).

PORFIRIA CUTANEA TARDA

La variedad más frecuente de las porfirias es la cutánea tarda. En Madrid, hacia 1982, habían sido diagnosticados unos 700 casos y en Barcelona, quizás, una cifra similar (84). Dado que la mayoría de los portadores son asintomáticos es predecible una presencia en la población mucho más elevada. La expresividad clínica depende de factores múltiples: etanol, estrógenos, hepatopatías, siderosis, diabetes, (85 al 87). De Verneuil y cols. (88), diferenciaron la existencia de dos subtipos de PCT; familiar y esporádico. En la forma esporádica el defecto enzimático está restringido a la alteración hepática y la enfermedad está presente solamente en esa persona. Igual que sucede en los animales de laboratorio, también puede originarse en el ser humano..una PCT realmente adquirida tras la ingestión de diversos compuestos polihalogenados que inhiben la URO-D. Como consecuencia del trastorno descarboxilativo se excretan por la orina (89) las porfirias más policarboxílicas, es decir, uroporfirina y heptacarboxiporfirina, ésta es muy característica de esta enfermedad.

En la PCT, la piel expuesta al sol experimenta transformaciones haciendo que los pacientes parezcan aparentemente más viejos de lo que son; esto se debe a la acción fotosensibilizante de las porfirinas acumuladas que originan un síndrome dérmico; por otra vertiente es casi constante la lesión hepática acompañante (90 al 95).

La porfiria cutánea tarda (PCT) es el resultado de una deficiencia parcial de uroporfirinógeno descarboxilasa (Uro-D) en el hígado. En los pacientes con enfermedad clínicamente manifiesta, la actividad de esta enzima está disminuida en un 70% o más (41). La patogenia que produce tal marcada diferencia no ha sido bien definido, aunque hay mucha evidencia de que ambos factores, herencia y adquiridos, están presentes. Un grupo de pacientes tiene un defecto de Uro-D heredado,

autosómico y dominante que reduce su actividad enzimática alrededor de un 50% en todos los tejidos de la economía. Estos pacientes con PCT tipo II (familiar) pueden ser identificados al medir la Uro-D en los eritrocitos; algunos tienen también una historia familiar de PCT manifiesta. La gran mayoría con PCT, por otra parte, tienen una actividad de la Uro-D del eritrocito normal, no tienen historia familiar de la enfermedad y no han sido expuestos a sustancias porfirinogénicas; éstos son considerados como PCT (esporádica) tipo I.

En ambos tipos de PCT, esta pérdida selectiva de actividad catalítica podría ser reversible; en la tipo I la Uro-D hepática retorna a la actividad normal durante períodos de remisión prolongados (41).

Los únicos compuestos que conocemos que producen inactivación selectiva del principal lugar de producción de la Uro-D, el hígado, son el hexaclorobenzeno (HcB) y algunos otros hidrocarburos aromáticos polihalogenados (PhAh) que causan porfiria hepática en animales y PCT tóxica en humanos. Tales sustancias no contribuyen a la patogenia de la PCT en la gran mayoría de los casos. Otros químicos exógenos que lo hacen, como el etanol y los estrógenos, no son causa predecible de la PCT, es requerida la interacción de otros factores. Uno de estos es el hierro, cuya deficiencia previene de porfiria por PhAh y la deplección de hierro produce remisión en las PCT tipos I y II. El defecto genético en la PCT eleva la susceptibilidad para desarrollar PCT como respuesta al etanol o los estrógenos.

Mucha de la información que existe alrededor de las anomalías genética y bioquímica en la PCT manifestada es compatible con la hipótesis de que la herencia determina una susceptibilidad para su adquisición. El proceso hierro-dependiente que específicamente inactiva el sitio activo de la Uro-D hepática sin afectar a la inmuno reactivi-

dad de la enzima (41) son formas adicionales de la complejidad de las porfirias humanas.

La deficiencia de URO-D es responsable, para algunos autores catalanes (42), de una variedad de síndromes PCT con diferentes etiologías que incluyen la PCT esporádica, que la llaman PCT I, la PCT familiar o PCT II, las formas PCT-like, la porfiria tóxica, la porfiria y pseudoporfiria en la insuficiencia renal crónica y probablemente en la neoplasia hepática.

Para compensar el defecto enzimático para producir hemo, el organismo incrementa la cantidad de sustrato inicial, Uroporfirinogeno III, ya que evitaría el acúmulo de precursores al incrementar la actividad de la Uroporfirinogeno-sintetasa; como la concentración intracelular de uroporfirinógeno III aumenta, la parte del sustrato inestable, como los porfirinogenos, son oxidados a las porfirinas correspondientes, las cuales, con la excepción de la protoporfirina IX, no pueden ser metabolizadas hasta hemo. La marcada acumulación intracelular de uroporfirina derivada desde el uroporfirinogeno en la PCT, sugiere que estos sustratos tienden a ser retenidos dentro de las células, por lo menos dentro de los hepatocitos (43); una vez que la porfirina ha entrado en el fluido extracelular su ruta de excreción está, en gran medida, determinada por sus propiedades físico-químicas (96); mientras que la porfirinas hidrofílicas (octocarboxílicas) aparecen en la orina, las más hidrófobas (dicarboxílicas) entran en el circuito biliar.

La PCT es la variedad más común de las porfirinas, aunque como todas ellas es considerada una enfermedad rara, los porfirinólogos europeos poseen experiencias en amplias series formadas con centenares de casos cada una (97 al 103).

El grupo italiano del Instituto Dermatológico de San Gallicano, realizó un seguimiento a 31 pacientes afectos de PCT (30 hombres y 1 mujer) durante 8 años consecutivos, sus rangos de edad fueron desde 38 a 73 años, el diagnóstico de PCT fue sospechado inicialmente por la clínica y confirmado a continuación analíticamente, por medidas de porfirinas totales, uro y coproporfirinas y niveles de sideremia. Cada paciente fue preguntado sobre la posible exposición al hexaclorobenceno, ingestión de etanol, o drogas como estrógenos o anticonvulsivantes, los cuales, como hemos visto, son todos factores tóxicos conocidos que se asocian con la PCT. La evaluación incluía la pregunta sobre la presencia de la enfermedad en otros miembros de la familia (104). Las investigaciones de laboratorio mostraron una excreción aumentada de porfirinas urinarias en todos los pacientes, en rangos incluidos desde 3.400 hasta 700 microgramos/24 horas; en todos los casos la uroporfirina urinaria excedía a la copro y el hierro y la hemoglobina estaban aumentados. El 80% de los pacientes mostraron alteraciones de laboratorio en relación con su función hepática y el 20% mostraron intolerancia glucídica. El 86% estaban entregados al consumo excesivo de alcohol y mostraban daño hepático de origen etílico; de los tres pacientes restantes con daño hepático, dos lo eran debido a las drogas y uno a cloruro polivinílico. Ninguno de los pacientes había tenido contacto con estrógenos ni fueron observados casos familiares (104).

Desde 1955 a 1961, más de 3.000 habitantes del sudeste de Turquía, desarrollaron una enfermedad porfírica prácticamente similar en clínica y en bioquímica a la PCT, debido a la ingestión del fungicida HBC (105); en la revisión realizada después de 20 años, se calculó que alrededor de 1.000 a 2.000 niños menores de un año murieron y de los 204 pacientes revisados, la excreción urinaria de uroporfirinas estaba todavía incrementada en 17 de ellos (106).

En los procedimientos diagnósticos para los pacientes con PCT estos son normalmente preguntados por la presencia de signos de porfiria en otros miembros de la familia y sobre la exposición a tóxicos, etanos y/o estrógenos. No obstante, hay que evaluar en los posibles pacientes, la presencia de factores que puedan influenciar en el origen y desarrollo de la enfermedad, por ejemplo, diabetes mellitus, tuberculosis, drogas hepatotóxicas, el exceso de hierro y el de plomo, que acarrearán el desarrollo de la enfermedad (97, 107 al 109).

El diagnóstico preciso de la PCT depende de la exacta interpretación de las adecuadas investigaciones de laboratorio, ya que esta enfermedad no puede distinguirse con certeza de otras enfermedades exclusivamente por sus rasgos clínicos.

PORFIRINURIAS SECUNDARIAS

Los estudios para el conocimiento de las porfirinas son derivados, muchas veces de las enfermedades que las imitan. Las Porfirias Secundarias son lo más parecido a las porfirinas congenitas y son, sin duda, la principal fuente de investigación fisiopatológica.

Las alteraciones de la biosíntesis del hemo y del metabolismo de las porfirias, pueden ser consecuencia y aparecer como secundarias a un gran número de enfermedades que afectan, tanto a los principales órganos que intervienen en su homeostasis anabólica (hígado y médula ósea) como catabólica (vía biliar y riñón). La responsabilidad de estas modificaciones también viene dada por un gran número de compuestos, como son los hidrocarburos halogenados, medicamentos, drogas, metales pesados, etc. (tabla VI).

El consumo de etanol tanto en animales de experimentación como en seres humanos, provoca un aumento de la excreción de la copro, al ejercer un efecto transitorio sobre la actividad de varias de las enzimas de la biosíntesis del hemo, induce la actividad de la ALA-S y de la PBG-D, inhibe la actividad de la URO-D, ALA-D y de la ferroquelatasa provocando un marcado aumento de la excreción urinaria de la COPRO. La coproporfirinuria observada tras la ingesta de alcohol, a expensas principalmente de COPRO-III se interpreta como consecuencia de una porfirinosíntesis hepática incrementada, que es causada a su vez por las alteraciones enzimáticas reseñadas con anterioridad. Las alteraciones de la biosíntesis del hemo inducidas por la ingesta de alcohol, pueden tener también importancia en la patogenia de las alteraciones hematológicas que se observan en el etilismo crónico, como anemia macrocítica, sideroblástica, etc.. (29, 30, 35)

En las enfermedades hematopoyéticas es prácticamente constante el hallazgo de alteraciones en el metabolismo porfirínico. En las anemias ferropénicas puede observarse un aumento de la concentración de PROTO eritrocitaria, explicado por la existencia de cantidades insuficientes de hierro para la conversión de PROTO en hemo. Este acúmulo de PROTO, es inferior al que aparecería si la biosíntesis del hemo en las etapas anteriores a este estadio, se realizara con su ritmo normal de producción. Parece pues, que en la anemia ferropénica existe un enlentecimiento compensatorio de la porfirinosíntesis para evitar la potencialmente peligrosa superproducción y acumulación de porfirinas y precursores. En ausencia de una síntesis adecuada de hemo, para el mantenimiento de niveles adecuados de hemoglobina, aparece una inhibición secundaria de la síntesis de globina. La producción globular en las anemias sideroblásticas es típica de la existencia de un defecto madurativo, dado que la captación del hierro por parte de la médula ósea y su turn-over plasmático se encuentran elevados, mientras que su incorporación a las células eritroides está disminuida. Este tipo de anemias, caracterizado por la presencia de sideroblastos en anillo en la médula ósea, constituye un grupo heterogéneo clasificándose según su etiología en primarias: congénitas y adquiridas. Y secundarias: alcoholismo, intoxicación por plomo, isoniácida, cicloserina, piracinamida, clorafenicol, neoplasias, enfermedad mieloprolifertiva, etc. Alguno de los agentes causantes de este tipo de anemias son, por si solos, capaces de interferir en la biosíntesis del hemo. En un gran número de pacientes con anemia sideroblásticas congénita se ha demostrado la existencia de actividad de la ALA-S disminuida; este defecto enzimático podría explicar tanto la existencia de la anemia como la alteración observada en el metabolismo del hierro. En algunos casos, esta actividad reducida de la ALA-S responde favorablemente al tratamiento, mientras que en otros casos no existe una respuesta positiva (31, 32, 37, 39 al 41).

Tabla VI

PORFIRINURIAS SECUNDARIAS

ANEMIAS

Aplásica
Hemolítica
Perniciosa

ENFERMEDAD DE HODGKIN

LEUCEMIAS

ENFERMEDADES HEPATICAS

Hepatitis Aguda
Enfermedad hepática alcohólica
Hepatitis Crónica
Cirrosis Alcohólica y no alcohólica
Hiperbilirrubinemias Conjugadas Hereditarias:
Síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor.

OTRAS ENFERMEDADES

Síndrome del "Bronze Baby"
Diabetes Mellitus
Infecciones
Infarto de Miocardio
Embarazo
Desnutrición

TOXINAS

Alcohol
Benzeno y Derivados del Benzeno
Tetracloruro de Carbono y Derivados
Hidrocarburos Aromáticos
Metales Pesados: Oro, Hierro, Plomo.

El plomo ejerce una gran influencia en la biosíntesis del hemo. La intoxicación por plomo o saturnismo produce un incremento en la excreción urinaria de ALA, COPRO y, en casos graves, también de PBG. La concentración de PROTO eritrocitaria se encuentra asimismo incrementada a expensas de la Zn-PROTO. Todas las alteraciones son el resultado de la acción inhibitoria del plomo sobre la ALA-D,

ferroquelatasa y COPRO-OX y de la inducción que este metal produce sobre la actividad de la ALA-S. Gran parte del cuadro clínico del saturnismo es consecuencia del efecto del plomo sobre la porfirinosíntesis. La disminución en la producción de hemo es probablemente la causa principal de la anemia del saturnismo, aunque la hemólisis y la depresión de la síntesis de globina pueden ser también factores importantes. El hemo es fundamental para la formación del citocromo P-450 y para el funcionamiento del sistema enzimático de las oxidasas. En pacientes con intoxicación por plomo se observa un incremento en la vida media de ciertos fármacos cuyo catabolismo se realiza a través de este completo sistema enzimático; este hecho apunta hacia que el plomo es capaz también de inhibir la síntesis hepática del hemo. El efecto del plomo sobre la ALA-D eritrocitaria puede observarse de una forma patente incluso en casos de intoxicación subclínica y es probable que afecte a la captación del CPgeno por parte de la mitocondria (110, 111).

La administración de sales orgánicas de oro inhibe la actividad de la ALA-S, ALA-D y ferroquelatasa en el tejido renal y hepático. También se inhibe la actividad del ALA-S eritrocitaria y se aumenta la concentración de PROTO eritrocitaria (112).

En las hiperbilirrubinemias congénitas a expensas de bilirrubina conjugada, como son los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor (33, 36), se aprecia también el aumento de la coproporfirinuria que excede en ambos la proporción en la que se encuentra para las colestasis extrínsecas adquiridas. En las hiperbilirrubinemias no conjugadas como es el síndrome de Gilbert, aparece un aumento de la actividad de la ALA-S junto con la inhibición de la protógeno oxidasa. Tras la corrección de la hiperbilirrubenia, estas dos enzimas se recuperan hasta sus niveles normales de actividad. Este efecto de la bilirrubina no conjugada sobre la biosíntesis del hemo puede tener una importancia

en el mecanismo de la producción de las lesiones neurológicas que aparecen en el cuadro clínico del Kernícterus, en vistas de la conocida asociación existente entre ciertos trastornos de la biosíntesis del hemo y algunos tipos de neuropatías (46, 47, 52).

En algunos tipos de linfomas y en la leucemia linfoide crónica. Lahav y cols (113). encuentran un aumento en la actividad de la PBG-D. Moore y Goldberg (114) describen un incremento en la porfirinuria en un elevado porcentaje de pacientes con diversos tipos de leucemias crónicas o agudas. Las causas de esta porfirinuria pueden residir, bien en un aumento de la síntesis de porfirinas en las células neoplásicas, o bien por la existencia de un aumento de la destrucción celular ya sea a causa de la propia enfermedad o por acción del tratamiento inmunosupresor.

El metabolismo y la excreción de las porfirinas también se ven modificados en las enfermedades crónicas hepáticas, por lo que la coproporfirinuria que se observa en estos enfermos depende más del grado de colestasis asociada que del tipo histológico de la hepatopatía o del grado de destrucción funcional hepática. En pacientes con hepatomas y en animales de experimentación, a los que se le ha implantado un tumor, se ha descrito la existencia de aumento de la excreción de COPRO urinaria. También puede apreciarse en algunos de estos pacientes la presencia de un metabolismo porfirínico aberrante, traducido por una elevada excreción de uro y de precursores por vía renal y, en ocasiones, un cuadro clínico y analítico similar al de la porfiria cutánea tarda. Este tipo de situaciones se entiende que forman parte de síndromes paraneoplásicos. Dado que los precursores así como la URO y la COPRO en menor grado, son excretados por vía renal, podemos esperar que aparezcan modificaciones en la excreción de este tipo de sustancias en pacientes con insuficiencia renal crónica y aguda (20 al 27).

EPIDEMIOLOGIA DE LAS PORFIRIAS

LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

Para muchos autores, la PCT es la más frecuente de las formas de porfirias humanas pero la menos caracterizada en términos de incidencia (115 y 116).

La enfermedad es reconocida en cualquier parte del mundo (117 al 126) y no parece mostrar una predilección racial excepto entre los Bantús de Sudáfrica, probablemente secundaria a su gran incidencia en hemosiderosis. La PCT esporádica es más frecuente que la PCT familiar en Europa, Sudáfrica y Sudamérica (117), sin embargo, parece ser menos frecuente en Norteamérica (127). La PCT es más común en hombres que entre mujeres, quizás secundario al mayor consumo de etanol, pero la incidencia en mujeres está incrementándose también, probablemente debido al aumento del uso de esteroides anticonceptivos orales, la terapia estrogénica post-menopáusica y el consumo en ascenso de etanol en este sexo (128 al 131).

En Praga (Checoslovaquia), el grupo de Kordac ha mostrado su experiencia a lo largo de un período de 41 años en el que han estudiado un total de 929 pacientes de PCT (797 hombres), 73 con PCT familiar, 105 AIP (65 mujeres), 51 VP (39 mujeres), 28 HCP y 6 EPP (126). Por lo que se conoce, el número de pacientes de PCT registrados en Checoslovaquia es de 1.033 (132), hasta 1974, sólo en Praga habían conseguido 700.

Desde que Waldeström en 1937 caracterizara la PCT, miles de casos han sido diagnosticados. La cuestión es por qué el número de pacientes en Checoslovaquia es tan elevado. Este grupo está convencido de que la situación específica en su país es una consecuencia de

la atención conservada durante más de 35 años ininterrumpidos de investigaciones de la enfermedad. El interés ha tenido un sostén continuado por actividades de publicación permanentes del tema porfírico tanto en revistas médicas especializadas como en periódicos populares.

La estimación previa basada en los exámenes de 1.000 pacientes del departamento de la Universidad, muestran la existencia de un enfermo por 2 a 5.000 habitantes. Las estimaciones similares no están basada en estudios tipo Screening de poblaciones y las que hay, vienen a ser revisiones retrospectivas sobre series de enfermos ya establecidos a los que el acceso es menos difícil. Sin embargo, decidieron llevar a cabo un estudio epidemiológico extensivo en varios distritos de Checoslovaquia, con un número de personas que pretenden examinar de alrededor de 150.000. Es evidente que la orina es un fluido biológicamente más accesible para diagnosticar. Para la determinación de las porfirinas urinarias en la PCT se usa habitualmente la orina de 24 horas para ser examinada. Sin embargo, para el Screening masivo de la presencia de porfíricos, la recolección de muestras de 24 horas no puede llegar a ser considerada.

Antes de realizar el estudio epidemiológico, los del grupo de Praga investigaron el ritmo diario de la excreción porfírica en 10 pacientes de PCT (9 hombres, 1 mujer, con límites de edad de 40 a 65 años, con media del 53,4, desviación standard del 9,2). La mayor cantidad del total de las porfirinas fue excretado desde la medianoche al mediodía. La Uro y las porfirinas heptacarboxílicas demostraron tener el mismo ritmo diario y mostraron el mismo máximo de las totales. Así pues, desde el punto de vista del ritmo diario de la excreción de las porfirinas, el análisis de la orina de primera hora parece ser la mejor elección. En un primer escalón, en las muestras de orina fresca fueron examinadas las porfirinas en un grupo de edad

de 15 a 70 años, incluyendo a todos los aprendices y trabajadores retirados de la industria y empresas agrícolas de estos distritos checos. De tal modo que alrededor de un tercio de los habitantes de este grupo de edad serían examinados.

La metodología que siguieron fue la siguiente:

- 1º Información detallada de las acciones planificadas y sus ventajas para la seguridad de la salud de una población dada, ya sea en las fábricas y empresas de agricultura, como de la sanidad nacional.
- 2º Distribución de frascos estériles de 10 a 20 mililitros con etiquetas adhesivas escritas con los datos personales. En la fecha fijada del material a recoger, las personas seleccionadas dejaron los frascos en el control de entrada de los sitios de trabajo.
- 3º Seguidamente, se examinaron con tiras diagnósticas (Hemoglobina, Hematíes, acetona, bilirrubina, urobilinógeno, glucosa, proteína, pH) cada muestra urinaria obtenida.
- 4º La espectrometría directa se usó en una orina diluida en medio ácido.
- 5º En los casos que presentaron porfirinuria positiva, fueron realizados los análisis cualitativo y cuantitativo de los tipos individualizados de porfirinas, después de su extracción por técnicas de fase líquida/sólida, por medio de HPLC.
- 6º También una fluorimetría directa de muestras de plasma diluido en los casos de porfirinuria positiva.

7º Los exámenes clínicos, incluyendo biopsia de hígado, y la inicialización de la terapia con dosis baja de cloroquina o con la combinación de cloroquina y pirimetamina se dio por terminada la fase de Screening.

Cuanto menos, 37.493 habitantes de los 3 distritos checoslovacos han sido chequeados, de ellos 43 casos (3 mujeres) con PCT han sido descubiertos (1 caso por cada 872 individuos). Para comparar, un estudio análogo ha sido desarrollado en Mongolia con una población muy diferente de modo de vida y ambiente exterior. Cuanto menos, 3.352 habitantes han sido examinados, de los cuales 4 fueron diagnosticados de PCT (100% hombres, con promedio de edad de 48,5 años). Ambos estudios continúan en Checoslovaquia y Mongolia; aún ahora es evidente que la PCT no es una enfermedad rara sino más bien frecuente, la frecuencia viene siendo de 1 caso por 800 a 1.000 habitantes, tanto en Europa Central como en Asia Central, un paciente por cada 300 a 600 habitantes adultos del sexo masculino (132) y un caso por cada 914 habitantes, sobre 38.443 personas en Checoslovaquia (133). Muy probablemente esta alta tasa será de validez universal y muestran que a la PCT se le debiera prestar una atención especial como representante de un problema de salud representativo a escala global (134). La prevalencia que correspondería a las porfirias agudas era, por lo menos, 50 veces menor (126).

Kirch presentó los datos coleccionados durante los últimos 50 años, desde que Eales hizo su primera descripción (135, 136). Mientras que en Sudáfrica hay una alta incidencia de PCT, (135) ésta es frecuentemente asociada con la sobredenominada siderosis Bantú, una forma de sobredosis dietética prácticamente única en su país. Durante ese año de 1989, fueron identificados 89 nuevos casos de VP, 1 de EPP, 1 de CEP y 14 de PCT. El grupo encontró que la mayoría de los sujetos diagnosticados como porfíricos lo eran entre la década de

los años 30 y 40 de vida. Sin embargo, unos pocos fueron vistos por primera vez en la década de los 70 y 80 años de vida.

En Alemania, en un período de 5 años comprendido entre los años 1983-87, ambos inclusive, la PCT ha sido diagnosticada con 3 veces más frecuencia que las porfirias agudas; en alrededor de un 10% de los pacientes con enfermedad hepática crónica, ha sido diagnosticada la PCT. Dosis da una prevalencia probable de la PCT manifiesta menor de 1:5000 y se aproxima a 1:1000, incluir los estados PCH (Porfiria Hepática Crónica Latente), para una proporción entre latentes y manifiestos (subclínicos y cutáneos) de PCT de alrededor de 2/1; la clásica preponderancia del sexo masculino ha empezado a disminuir paulatinamente a lo largo de la última década (137).

Más de 5.400 casos de porfirias han sido publicados en el "Zentralblatt für Haut-Und Geschlechtskrankheiten" durante los últimos 20 años. En el período de 1966-76 y en la misma revista han sido publicados 2.171 casos. 1.909 de PCT (88%), 203 casos de EPP (9,3%), 30 de PIA (1,4%), 18 de PV (0,8%) y 11 de CEP (0,5%). Aún asumiendo que esto es sólo una estimación a vista de pájaro, los casos detectados son muchos y algunos lo habrían sido 2 ó 3 veces, tal descripción prueba que las porfirias no son raras hoy día, como se creía antes, y también indica lo relativamente frecuentes que son los diferentes tipos de porfirias. Hay, por otra vertiente, pocos estudios relativos a la presencia de las porfirias en la población general.

Kansky y Bercic en 1983 (para un período desde 1968-83) investigaron las porfirias en Slovenia, región situada en la parte noroeste de Yugoslavia, donde hay aproximadamente $1,8 \times 10^6$ habitantes. Allí detectaron 92 casos de PCT (1×19.600), 15 de EPP 81×120.000 y 5 de PIA (1×360.000) (139, 140).

OTRAS PORFIRIAS

La Porfiria Aguda de Doss es extremadamente rara, pero queda aún por determinar cual puede ser la frecuencia de portadores heterocigóticos en la población general; hasta la fecha, sólo 3 casos han sido diagnosticados, 2 fueron los que, en su origen, hizo Doss y cols. (141), ambos eran varones y el último fue un niño de 2 años (142).

La Porfiria Aguda Intermitente tiene una frecuencia estimada de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes (62); existen muchos casos en estado latente, hasta un 90% (1.5×100.000) (143); la enfermedad manifiesta es más común entre mujeres; entre la población psiquiátrica la incidencia es todavía mayor que entre la población general, 0,22% de 3.867 pacientes (144).

La Porfiria hepatoeritropoyética (Enfermedad de Piñol) es la forma homocigótica de PCT y es muy poco frecuente, tan sólo han sido descritos unos 20 pacientes (73, 145 al 150); la enfermedad se manifiesta en el primer año de vida, como una enfermedad cutánea parecida a la PCT.

Respecto a la Coproporfiria Hereditaria, enfermedad que se entendía extremadamente rara, hasta hace 20 años sólo habían sido diagnosticados 40 casos y una década después 111 casos estaban informados (151), sin embargo, desde que las técnicas de laboratorio se han desarrollado lo suficiente, los casos de HCP Latente y los portadores de HCP están siendo diagnosticados con gran frecuencia; en Dinamarca, la incidencia ha sido estimada en 2 por millón (152); también hay casos descritos en Portugal y en la población de origen portugués de Mozambique (Goldberg y Rimington, 1962) (153).

En Sudáfrica la incidencia de Porfiria Variegata es sustancialmente mayor que en cualquier otro sitio, 3 por 1.000 habitantes, con unos 10.000 individuos afectados, todos ellos, parece ser, descendientes de una primera unión entre 2 colonos holandeses en 1680 (154); la Porfiria Variegata es menor frecuente que la PIA, han sido diagnosticadas por todo el mundo sin predilección por una geografía concreta o una u otra raza; en Finlandia se cree que son unos 1.3 por 100.000 habitantes (155).

La forma más frecuente de las Porfirias Eritropoyéticas es la Protoporfiria Eritropoyética, más de 300 casos han sido diagnosticados (1 caso es homocigótico); es clásico su inicio infantil (156, 157).

SCREENING

Hay evidencia suficiente que sustente el concepto actual de Screening para porfirias. Los test de Screening se utilizan en la detección precoz de la enfermedad, permitiendo conocer en un momento dado, por un corte o por cortes sucesivos, la prevalencia probable de una enfermedad que afecta al colectivo definido. Los Screening multifásicos tienen interés por detectar varios procesos coincidentes y/o concatenados. Se utiliza un test que detecta la presencia o ausencia de un determinado síndrome según un criterio probabilístico. Los test de Screening son utilizados en la fase inicial de evaluación de un paciente (195). La enfermedad tiene una magnitud suficiente como para garantizar la dedicación de recursos tipo-salud pública para realizar un Screening. Nuevos casos aparecen todos los años y a pesar de que la enfermedad tiene una mortalidad escasa, la esperanza de vida de una persona que desarrolla una PCT podría decrecer rápidamente.

La enfermedad normalmente existe en una fase preclínica detectable y tratable durante mucho tiempo. Hay pruebas diagnósticas sensibles y seguras y un tratamiento precoz permitiría mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos sujetos. La gran mayoría de las personas con riesgo de padecer la enfermedad, lo son simplemente porque tienen más de 40 años, que es cuando la incidencia de la enfermedad empieza a incrementarse de un modo apreciable; algunos pudieran estar incluidos en el grupo de riesgo porque su familia tiene historia de porfiria reciente o durante largas generaciones y éstos necesitarían de un control intensivo. Muchos estudios se han realizado sin control y demuestran que estos test funcionan para detectar a los porfíricos. Los enfermos de porfiria diagnosticados utilizando tales Screening suelen ser de estados latentes más tempranos que aquellos que se detectan usando únicamente signos

y síntomas, siendo la historia clínica la base de referencia en la inmensa mayoría de los casos. En otra vertiente, no existen Screening comparando la mortalidad de la porfiria detectada por Screening de la de los grupos sin Screening. Estudios de seguimiento de años de pacientes diagnosticados se han realizado y están realizándose continuamente.

Un examen completo de todas las porfirinas en plasma u orina está indicado en aquellos pacientes sospechosos de tener un metabolismo anormal de las porfirinas o por la presencia de síntomas. Los métodos que se usan son los corrientemente utilizados en los controles periódicos de personas seleccionadas por pertenecer a grupos de alto riesgo. Los métodos están bien ajustados para porfirias bien establecidas, con sensibilidades altas (acudir al capítulo de métodos). El examen de la muestra, sobre todo para la orina, se puede hacer al poder minimizar las molestias, al anular el riesgo a casi el 100%, y se puede realizar la recogida de muestras en prácticamente el 99%. La lectura del sedimento y anormales pudiese acompañar al Screening potenciando adicionalmente la marcha del Screen, a un coste menor que el que se realizaría en la estrategia diagnóstica de los signos y síntomas pudiendo aproximarse los costes hasta ser iguales.

Antes de recomendar un Screening de salud pública para la población general deben ser tenidas en consideración el coste y riesgo de la operación, una efectividad probada de primera línea, y un coste-beneficio ajustado. Es necesario el resultado de los controles habituales para medir el efecto del Screening sobre la mortalidad de la enfermedad porfírica. Los médicos, dermatólogos, etc..., sin embargo, deben contribuir para la prevención de las consecuencias asociadas y debidas a la evolución de una porfiria en un estado evolutivo avanzado. No pueden estar esperando a que esté aprobado y hasta la comprobación del valor del Screening por la marcha de ensayos

controlados a largo plazo; así pues puede hacer unas elecciones inteligentes entre las opciones habituales, existen varias revistas excelentes y "guideline papers" que están a disposición para ayudar al médico a hallar la conducta adecuada a seguir en estos casos encontrados de porfíricos clínicos y pre-clínicos.

El modelo matemático es un método adicional que permite ayudar a tender un puente entre la certeza y bondad científica y el dilema habitual y corriente de la práctica médica. El modelo matemático usa datos de la historia natural, la sensibilidad y especificidad de los test diagnósticos y de Screening y es un buen estimador para una información que no está disponible desde los estudios científicos, en orden a dotarles de una mayor validez y utilidad, asignándoles una parte de la metodología científica.

Si bien esta información puede ser de ayuda para el desarrollo de pruebas de Screening, varias advertencias es necesario que se puntualicen: aunque la información es la mejor disponible, mucha de ella está todavía en fase muy preliminar. La cuestión primordial de la práctica primaria de la medicina concierne al valor y al uso de la espectrofluorometría para diagnosticar los casos de porfiria. La computerización de este programa de Screening puede dar algunas pistas sobre las expectativas del beneficio, la efectividad, la bondad y la relatividad de sus costes. Mientras que modelos como éstos pueden ser muy socorridos, la validación de las conclusiones por ensayos prospectivos controlados es crítica. La adopción de recomendaciones derivadas indirectamente desde estos modelos no deberían disminuir nuestro compromiso para investigar recursos para estudios prospectivos controlados, ni evitar variaciones futuras de mi Screening de aproximación, dictado por los resultados de otros ensayos definitivos, que avancen en esta interesante ruta de trabajo.

Realizar un Screening es muy difícil, hay multitud de métodos descritos para el análisis de las porfirinas urinarias (ver métodos), éstos permiten la medida espectrofotométrica o fluorimétrica, o bien cromatografías sobre columna a los que hay que añadir simplificaciones y mejoras comunicadas.

Westerlund y cols. desarrollaron una técnica original y rápida para la determinación de las porfirinas y su Screening. En esta Tesis este el método que aplico, simplificado y adaptado. Aunque carece de la especificidad que tienen las técnicas de separación cromatográficas, son su suplemento imprescindible por lo que en esencia es lo práctico de su desarrollo y de su utilidad como prueba de diagnóstico precoz para las alteraciones cualitativas y cuantitativas de la excreción porfirinúrica. La experiencia es de particular importancia para el uso de esta prueba la determinación del metabolismo porfírico erróneo, a través de la excreción urinaria de porfirinas por un método sencillo y preciso. La determinación separada de todos los homólogos individualizados requiere técnicas que consumen mucho más tiempo, por lo que no muestran beneficio apreciable para hacer el Screening.

El beneficio de hacer Screening es proporcional del que tiene un riesgo relativo al de aquella persona de alto riesgo (158), medidos en términos de disminución de la probabilidad de evolucionar a enfermedad crónica y causa de muerte, o aumento de la expectativa de vida.

Otros métodos fluorimétricos han sido aplicados para la tipificación de las porfirias, el Scanning espectrofluorimétrico directo de muestras de plasma diluídas en Buffer-fosfato salino (1:4), como ejemplo de prueba para Screen, constituye un rápido y sencillo procedimiento diagnóstico y da una clave más para el diagnóstico de las enfermedades porfíricas. Los análisis cuantitativos para porfirinas por medio de test de Screening rápidos (77, 81, 159, 160), pueden tener

un gran valor en la práctica diagnóstica, sobre todo en aquellos que necesitan de un tratamiento precoz.

El uso de la determinación de las porfirinas urinarias como prueba de Screening, ha sido profusamente realizado para el diagnóstico de las porfirias secundarias (161), una enfermedad con signos y síntomas que mimetiza la PCT y que ha sido relacionada con la exposición ambiental y en el trabajo con algunos hidrocarburos polihalogenados como el hexaclorobenzeno (HBC). Varios episodios han ocurrido, como el de la contaminación de los alimentos en la población general en Turquía en los años 50, o el de aquellos que establecieron el contacto a través de su producción industrial, o el estudio sobre los que preparaban y distribuían grano tratado con HBC (162).

Otra de las observaciones importantes de alteraciones porfirínicas fue relacionada con la 2, 3, 7, 8-Tetraclorodibenzo-(P)-Dioxina (TCDD), como en la de aquél grupo de americanos que lo fabricaban (163). Hallazgos similares fueron obtenidos en el estudio de una planta industrial en Checoslovaquia, o, como por ejemplo, la de aquellos habitantes del área de Seveso después del accidente de 1976, donde la exposición fue probablemente mucho menor y en la que fueron encontradas alteraciones mínimas en la excreción urinaria de porfirinas, excepto en el muy interesante grupo de Seveso en el que estaban presentes y concurrían factores porfirinogénicos (164, 165). Hay también bifenilos halogenados con distintas situaciones de exposición, a diferentes mezclas, por varias rutas de absorción y rango de dosis diversos (166, 171, 172).

La presencia de COPRO aumentada en la orina es una característica común a determinadas situaciones, a un número concreto de porfirias y a un número indeterminado de otras enfermedades (listado),

entre las que destacamos la enfermedad hepática, fundamentalmente la colestática y el saturnismo (53).

Un test de Screening para el porfobilinógeno es el primer escalón en la identificación de pacientes con una porfiria neurológica (PIA, PV o HCP), el cual está incrementado en los ataques agudos. La mayoría de los test de Screening están basados en el de Watson-Schwartz (173), y en una variante de este procedimiento, el test de Hoesch (174). Sin embargo, los test standard de Screening para PBG son insensibles y no rotan a positivos hasta que la concentración de PBG excede en 10-20 veces el límite superior de lo normal, como los utilizados en alguna de las formas del reactivo de Ehrlich (4-Dimetilaminobenzaldehído) (174).

Posteriores estudios fueron publicados sobre experiencias en personas supuestamente sanas y su excreción urinaria de precursores (ALA y PBG), como la de ENA (1985) en la que se apreciaron diferencias significativas en relación con la fase de ciclo menstrual, peso corporal o grado de ingesta Alcohólica (56).

La evaluación cuantitativa y cualitativa de las porfirinas urinarias ha sido propuesta como un indicador válido de la fase de pródomos de las porfirias, sobre todo a aquellas como la PCT debidas a la exposición de sustancias químicas porfirinogenéticas. Por lo que se han realizado ensayos sobre población general y en fábricas (162 al 170) (174 al 176), y así evaluar este bioindicador para la determinación toxicológica de exposición y su utilización como un test de Screening en investigaciones epidemiológicas de gran escala, donde los procedimientos a mano actualmente disponibles puedan ser automatizados, y así resulte factible el desarrollar estudios masivos en poblaciones humanas. Todo ello para, solamente, significar la prueba de la evidencia indiscutible y necesariamente imputable de la asociación causa-efecto

entre una exposición química dada y la PCT, para poder realizar estudios en humanos donde no fuera posible un diseño que permitiese incluir una dosis monitorizada interna que facilitase un modelo experimental sin tener gran dificultad de interpretar los resultados.

En resumen:

El mejor método de conocer la Prevalencia Actual de una enfermedad es por medio de un estudio de screening.

Salvo en los casos familiares, los estados latentes se diagnostican antes por medio de una estrategia de screening.

Este es un método prácticamente inocuo y fácilmente realizable para los pacientes.

Si son sumados a otras pruebas diagnósticas, minimizaría los costes y aumentaría la efectividad.

El resto del colectivo de médicos asistenciales, no deben desconfiar de este método diagnóstico, sólo es otra manera de diagnosticar y localizar pacientes para las consultas; y que sus conocimientos están apoyados y al día por la literatura actual.

El método estadístico es la matemática que le da validez científica.

La cuestión principal en la asistencia primaria es la mentalización sobre la importancia del uso de las pruebas complementarias, como la espectrofluorometría en el caso del diagnóstico de porfiria.

Hay muchísimos ejemplos de screening en grupos que han estado expuestos a tóxicos porfirinogenéticos.

En el último párrafo, si pudiera, me gustaría hacer hincapié en que el screening es un ensayo clínico y que, como tal, es la fuente de información que podría complementar a otros ensayos de difícil realización en humanos, como serían los de reproducir el modelo experimental en humanos o los estudios sobre grupos de riesgo.

METODOS DIAGNOSTICOS

Todos los métodos se basan en que cada porfirina va a ser rescatada preferentemente en diferentes solventes dependiendo del pH y del número clorhídrico. Como la orina contiene compuestos de absorción en la banda de Soret, la determinación espectrofotométrica directa de la porfirina en orina acidificada, es insatisfactoria hasta que la concentración sea lo suficientemente alta como para permitir una dilución substancial. Sin embargo, la mayor sensibilidad del fluorímetro permite que la concentración de porfirinas sea medida en orina normal diluida 20 o más veces para minimizar otras interferencias. Por otra vertiente, las sustancias que interfieren pueden ser separadas y las porfirinas concentradas por absorción en fosfato cálcico, o por resinas de intercambio aniónico antes de la elución con ácido clorhídrico y la determinación por espectrofotometría (Doss 1979, With y Peterson 1978) o Fluorometría (Martínez y Mills, 1971). Los métodos de intercambio aniónico tienen alta recuperación y permiten medidas de concentraciones de aproximadamente 0.15 micromoles/litro (100 microgr./litro) con volúmenes mayores. Para la determinación espectrofluorométrica de la concentración de porfirinas totales se usa un fluorímetro con doble barrido (Jones y Sweeney, 1979, Christensen y col. 1977) (177), para orina acidificada que da paso a una mayor exactitud en la determinación de las mezclas y provee de estimaciones de las proporciones de coproporfirinas y uroporfirinas, por debajo de una concentración límite de 0.01 micromol/l. (7 g. de porfirina/l.).

Las técnicas más clásicas (180, 181) para la determinación de las porfirinas se basan en el fraccionamiento de ellas por medio de extracción y separación en solventes orgánicos. En muchos métodos de uso habitual, las porfirinas son separadas en fracciones antes de ser medidas por espectrofotometría (Rimington, 1971) o fluorometría (Schwartz y col. 1960). Las porfirinas urinarias pueden ser divididas en

fracciones de Uro y Copro por partición de solventes (Schwartz y col, 1960; Fernández, 1966; Rimington, 1971) o por cromatografía de intercambio aniónico (Sobel, 1974). En las técnicas de partición de solventes, la Copro es extraída primero en éter o acetato de etilo desde una orina a pH=3-4. La Uro y otras porfirinas hidrofílicas permanecen en la fase acuosa, desde la cual pueden ser extraídas también con acetato de etilo a pH=3-2 (Schwartz, 1960), ciclohexanona en pH=1,5 (Rimington, 1971) o butanol en pH=3-4, o también por absorción sobre alumina. Las porfirinas en tal o cual fracción son después transferidas a HCl y medidas. La extracción por butanol da grandes recuperaciones de todas las porfirinas eter-insolubles, incluyendo la porfirinas de las heces y es menos dependiente de la frontera pH que los otros procedimientos de extracción. De este modo, el método más profusamente utilizado por todo el mundo, es el de Gajdos-Torok, el cual emplea grandes volúmenes de orina y de reactivos, lo que resulta algo engorroso; además este método, a pesar de sus inconvenientes y de su laboriosidad, se utiliza rutinariamente y permite una aproximación primaria al diagnóstico (178 al 180).

Los métodos de separación por solventes son los mejores para la mayoría de los diagnósticos planificados, por eso gustan en tantos sitios y además no necesitan aparataje complicado. Sin embargo, tienen desventajas, como es el que la separación entre las porfirinas puede ser deficiente, o el que las fracciones en general están mezcladas e incluso los componentes que en esencia son los representativos, pueden no ser identificados adecuadamente; por ejemplo, en las heces, las protoporfirinas de origen bacteriano que tienen un bajo número de HCl y las isocoproporfirinas pueden ser analizadas como COPRO; aunque, si se quisiera, estas dificultades serían sobrepasadas si las porfirinas fueran fraccionadas como métodos TLC o HPLC (182 al 186).

Por lo que hasta aquí ha sido expuesto, algunas experiencias (168) se han realizado como análisis comparativos, como son el de Piomelli, dilución directa, Westerlund y cromatografía de intercambio iónico. De todos ellos se obtuvieron los mejores resultados con el de Westerlund y cols., por lo que es el más aconsejable si además incluimos su bajo gasto en materiales y reactivos, y por ser el más rápido, sin observar diferencias representativas entre las cifras obtenidas por cada uno de ellos, incluidos Gajdos-Torok, si se consideran únicamente las porfirinas totales, permaneciendo el clásico problema de la diferenciación entre la Uro y Coproporfirinas.

II OBJETIVOS

En la práctica inteligente de la medicina, también está el examen de la persona supuestamente sana y la prevención de la enfermedad. El uso de exámenes físicos y la posibilidad de pruebas de "screening" uni o multifásicas, permite al médico investigar para detectar e intervenir muy pronto en el curso de los procesos de enfermar, a menudo antes de que los primeros síntomas y signos se manifiesten. El método que examina individuos sanos requiere mucho entrenamiento para reconocer los signos de la salud enferma asintomática, no siempre es fácil el persuadir a una persona asintomática a encarar situaciones que él había supuesto evitadas o alterar sus hábitos y dietas por seguir un método terapéutico para el resto de sus vidas.

Aún no ha quedado suficientemente claro la cantidad actual de porfirias presentes y su participación demográfica. Es mi propósito encontrar la realidad en la que las porfirias prevalecen en una población, para ello he consultado los tratados de medicina y los registros de las enfermedades. Desde ellos se determinan, las más de las veces por análisis retrospectivos, cual es la afectación por países. Sin embargo, al ser las porfirias enfermedades de lenta evolución y cuya patogenia es multifactorial y aún no del todo aclarada, muchísimos de los casos pasan inadvertidos por lo que mi tesis va derecha a aquellos que, sin saberlo, son enfermos o, en mayor o menor grado, sufren de una enfermedad que en el momento actual es preclínica y que les puede llevar al compromiso vital, total o parcial, en un plazo de años, meses o días, si no se toman medidas o si no son diagnosticados a tiempo.

Desde aquí, porque las porfirias y porfirinas corresponden a un colectivo de enfermos y de moléculas que están catalogados y

registrados, son de los que voy a hablar, desarrollando mi tesis relativa a este grupo compuesto por los habitantes de alrededor del Hospital Clínico de San Carlos en Madrid.

La concentración urinaria de porfirinas ha sido estudiada en múltiples procesos y enfermedades. Sin embargo, apenas existen referencias bibliográficas respecto al comportamiento de una geografía determinada. Pretendo la posibilidad de captar un número determinado de muestras a través del Dr. Gutiérrez Fuentes y cols., que me brindó la posibilidad de acceder a una muestra aleatoria y estratificada de una población urbana modelo en el área sanitaria del referido Hospital Clínico, para actuar sobre ella y poder averiguar el número de porfíricos, especialmente de porfiria cutánea tarda.

Para su realización había que basarse en dos parámetros: el primero, el conocimiento de la enfermedad por medio de:

- A) Las publicaciones que han desarrollado.
- B) Los equipos que dedican su actividad a las porfirias.

Y la segunda, el diagnóstico de la misma por medio de:

- a) Historia clínica.
- b) Analítica.

Sobre este segundo parámetro y sobre b) es donde se desarrolla, en esencia, la presente tesis.

En 1988 se publicó en la revista Clinical Chemistry un nuevo método para la determinación simultánea de la concentración urinaria y la cualificación de las porfirinas en la orina. Si bien son conocidos

diferentes métodos, este presenta características peculiares que le hacen especialmente útil en su uso como prueba de Screening.

Las porfirinas son moléculas de tan peculiar comportamiento y las porfirias enfermedades de tan peculiares modos de demostración, fundamentalmente la PCT que es la primera causa de porfiria en el mundo y, claro está, en nuestro país. El conocimiento de los casos aproximados no sólo permitirá la intervención precoz sobre las situaciones de riesgo, sino también la ruta para la detección de los casos desconocidos, ya que la mayoría son clínicamente latentes (se ha estimado que las porfirias transmitidas con carácter autosómico dominante sólo manifiestan sintomatología en un 20% de los casos, por lo que hasta ahora sólo se diagnostican aquellas incluidas en la punta del fenómeno "iceberg"), siendo los de tal tipología un problema fundamental para la salud pública.

Por todo esto, pretendo analizar el comportamiento excretorio de las porfirinas, así como también interpretar las posibles modificaciones en relación a los factores que influyen en su patogenia.

III MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Este screening se realizó para obtener información sobre la situación actual en nuestra área de salud, que nos permitiese conocer la incidencia de la PCT, que, en esencia, hay en un montante típico para diferentes estratos de población, comprendidos entre los 5 y 65 años. Podrían ser incluidas en el estudio longitudinal de la Unidad de Porfirias (Prof. Enríquez de Salamanca) aquellas personas que fueran diagnosticadas de Porfiria Activa o Latente.

El estudio presente ha sido realizado en consultas externas programadas, y facultó la inclusión de sujetos preseleccionados del área geográfica de Madrid-Capital, lo que ha permitido estudiar la excreción urinaria de las porfirinas, en algunos diagnósticos para una incidencia superior al 0,5% de la muestra, así como las formas de asociaciones más frecuentes. En los estudios clínicos previos revisados han sido definidos los procesos patológicos que serán objeto de estudio y están relacionados con los apartados de porfirias y porfirinopatías secundarias, con objeto de determinar la utilidad y razón de este tipo de pruebas. La encuesta para este estudio transversal se hizo a través de la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis (Dr. Gutiérrez Fuentes) del Hospital Clínico de San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid. Se realizó siguiendo un diseño proyectado, tanto en su corte transversal como en su conexión al estudio longitudinal.

El paciente pudo solicitar la retirada del estudio en cualquier momento y pudo ser adoptada, tras solicitarle por parte del investigador, consentimiento informado al paciente, ante testigo, para cada uno de los casos incluidos en el screening.

MUESTRA

La muestra estuvo, en total, formada por 1.635 pacientes; fueron incluidos como sujetos experimentales todos aquellos, de ambos sexos, sonsacados del censo del Padrón Municipal Madrileño para los distritos de Chamberí, Centro y Latina; y para edades comprendidas entre los 5 y 65 años. En la elección de la muestra para la selección y estratificación para cada uno de los individuos que habrían de participar en el estudio, se hizo mediante rutinas automatizadas de numeros aleatorios; datos que fueron facilitados por el Centro de Informática Municipal del Excmo. Ayuntamiento de Madrid.

El grupo de individuos lo componían 818 varones (50.03%) y 817 mujeres (49.97%); la relación, pues, varón/mujer es prácticamente 1; la edad media fue de 33,2 años, con una desviación estandar de 16.53 (Mediana de 34 años); percentil 25 (P25) de 18 años y P75 de 48 años; la edad máxima fue de 60 años y la mínima de 5; rango de 55 años; el tamaño de la muestra fue entre 200 y 250 personas de cada racimo de la estratificación, con una tolerancia del 5% para una seguridad del 95%.

Para este ensayo de muestras únicas, las muestras de orina y sangre fueron recogidas entre las 8.30 y 11 de la mañana (2ª micción de la mañana y en ayunas), analizándose a continuación o refrigerándose, en el caso de las orinas, hasta el día siguiente para lo que se protegió de la luz, sin alterar su pH. La recolección de la orina fue realizada en frascos colectores estériles, que se entregaban, gratuitamente, al inicio del screening.

MATERIAL ESTADISTICO

Como material estadístico para el colectivo de personas estudiadas se seleccionaron 22 variables del conjunto de datos generales, parámetros analíticos, determinaciones del metabolismo de las porfirinas y hábitos higiénico-sanitarios (Tabla VII).

Tabla VII

Material Estadístico de la Población: Variables Utilizadas

DATOS PERSONALES	ANAMNESIS	ANALITICAS	HABITOS
Identificación	Diagnóstico	Porfirinas Totales	Medicación actual
sexo	Diabetes	máximo	Ingesta Alcohol
edad	Insulina	glucemia	Anticonceptivos
talla			
menstruación			

Tabla VIII

Tipos de Variables

CUANTITATIVAS	CUALITATIVAS	TEXTO
Edad (años)	sexo	Varón, Mujer
Talla (cm.)	Mujeres	Premenarquia
Peso (Kg.)		Menstruantes
Etanol (g/semana)		Postmenopausia
Glucosa (mg/100ml)	Anticonceptivos	No, Si, NC
Porfirinuria	Fármacos	No, Si, NC
(µg/L)	Insulina	No, Si, NC
λ Máxima (nm.)	Diabetes	No, Si, NC

EL METODO ANALITICO

En 1987, Westerlund y cols. publicaron un método espectrofluorimétrico rápido y exacto para la cuantificación y cualificación de las porfirinas urinarias. En él describen un método donde se oxidan los porfirinogenos a porfirinas, corrigen la línea base y determinan las

fracciones uro y coproporfirina. El método es simple y no requiere una purificación previa (154). Este micrométodo simplificado y adaptado ha sido el utilizado en la realización de esta tesis, según el procedimiento siguiente:

- a) la calibración utilizar coproporfirina standard.
- b) el realizar una medida con un blanco, con longitud de onda de excitación a 435 nm, es útil para eliminar interferencias.
- c) una muestra con 100 l. de orina,
- d) oxidar con una gota de Iodo, en 1 mL. de HCl 3M,
- e) agitar con energía para convertir los porfirinogenos en porfirinas,
- f) decolorar con 3 mL. de Tiosulfato de Sodio 0.45 milimolar:

$$\text{Na}_2 \text{ S}_2 \text{ O}_4 \cdot 5\text{H}_2 \text{ O Pm} = 248'18$$
- g) la muestra debe ser agitada, como paso previo a someterla al espectrofluorímetro (HITACHI, modelo F-4010).

En primer lugar hallaremos el contenido en porfirinas totales, para ello hay que fijar la longitud de onda de emisión a 650 n.m. y éste viene señalado por el cálculo derivado de las unidades fluorimétricas leídas en la muestra con longitud de onda de excitación a 405 n.m. En nuestro sistema, este calculo es efectuado por programa computerizado, pudiendo ser incluso manejado por personal no familiarizado con el equipo y el método.

A continuación, la proporción URO/COPRO se determina al hallar el máximo de la longitud de onda de excitación de la muestra, al realizar un barrido en un rango de longitud de onda de excitación entre 350 y 440 n.m., fijando la longitud de onda de emisión en 650 n.m. y localizar el punto de inflexión en el segmento de la banda de Soret, tras realizar la derivada primera de la onda obtenida.

Westerlund y cols. (154) no comprobaron interferencias con la hemoglobina hasta 11.2 g./litro, con la bilirrubina hasta 86 micromoles/litro, con glucosa hasta 75 milimoles/litro o con proteínas hasta 6.1 g./litro, o con alguna especie coloreada, la cual debería interferir, si está en concentraciones lo suficientemente altas como para dotar de color a la solución final, en la que se realiza el barrido con el espectrofluorímetro, por atenuar la luz de excitación emitida (187, 188).

METODO ESTADISTICO

Los cálculos estadísticos han sido realizados mediante el paquete estadístico R-Sigma sobre PC-Compatible Fujitsu. El análisis estadístico ha sido realizado mediante pruebas descriptivas clásicas: Media aritmética, desviación estandar, mediana y percentiles en las variables continuas; y utilizando los porcentajes de las variables cualitativas (Tablas VII, VIII y IX).

Como han sido analizados un gran número de casos, se considera normal la distribución de las variables de la muestra (para $p < 0,1$); las mismas pruebas descriptivas han sido realizadas considerando el sexo, edad, talla, peso, ingesta etílica, glucemia, ciclo menstrual, anticoncepción y fármacos como variables estratificadas; siendo analizados los grupos diagnósticos por separado. (Tabla XVI).

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron las clásicas de comparación directa de medias y el ANOVA (para los análisis de algunos de los ítem, se utilizó estadística no paramétrica por prueba de WILLCOXON).

Tabla IX

DEFINICION DE VARIABLES

CUALITATIVAS

N	Nombre
5	Sexo
14	Mujeres
15	Anticonceptivos
16	Fármacos
18	Insulina
22	Diabetes

CUANTITATIVAS

N	Nombre
6	Edad
7	Talla
8	Peso
9	Porfirinuria
10	Máximo
11	N. Estudio
12	Etanol
13	Glucosa

TEXTO

N	Nombre
1	Nombre
20	Texto

INDICE

N	Nombre
2	Apellidos

IV RESULTADOS Y DISCUSION

COMENTARIO DEL METODO ANALITICO

Este método, de Westerlund y cols. (187), cuantifica las porfirinas urinarias de forma rápida, precisa y ajustadamente. Consigue avanzar en tres de los clásicos problemas que, en esencia, afectan al análisis de las porfirinas: la oxidación de los porfirinógenos a porfirinas (189, 190), mejorar la corrección de la línea base (191 al 197) y detectar la uro y copro diferenciándolas. Los resultados son cuantitativos y cualitativos, eliminando virtualmente los falsos positivos, si se siguen los pasos sucesivos y los reactivos responde correctamente. Además se ahorra mucho tiempo al evitar las muestras en orinas de 24 horas, reservadas para las pruebas ulteriores.

"In vivo" no hay una vía de producción de uro y copro "per se"; los porfirinógenos no son detectables de rutina, si no han sido primero oxidados a porfirinas (189). Hay numerosos procedimientos de oxidación en la literatura, pero pocos han sido validados experimentalmente. Este método que utilizo, ha sido intensamente probado en estudios comparativos y facilita una conversión reproducible y aparentemente completa de los porfirinógenos a porfirinas; la oxidación se desarrolla evitando una oxidación inadecuada, tal como lo realiza la simple exposición a la luz ambiente y la pérdidas debidas al análisis por la clásica oxidación irreversible de la porfirina por si misma, tal como puede ocurrir si la oxidación se hace con cloranilo o peróxido de hidrógeno (190).

Casi todos los métodos para cuantificar las porfirinas en la orina, excepto aquellos realizados con cromatografía líquida, tienen que tener en cuenta alguna variación de la corrección de la línea base de Allen, una línea base trazada entre los 380 hasta los 430 n.m. a fin de que incluya la banda de Soret.

Para las técnicas espectrofotométricas, la corrección empírica de Rimington (191) no pueden evitar errores en el ajuste del 10% (192, 193). Para las pruebas espectrofluorimétricas, la corrección de Allen (194, 195) también permiten un 10% en el error del ajuste. El intento para corregir la línea base con el uso de la 2ª derivada del espectro también falla (196, 197). En este método de corrección de la línea base, junto con el uso de una dilución de la muestra, relativamente grande, elimina de una manera efectiva la interferencia de la línea base.

La precisión y recuperación son excelentes y puede servir como test de Screening rápido y sensible para la determinación de la porfirinuria, así como un método cuantitativo, preciso y ajustado. El límite de detección de las porfirinas en la orina, Westerlung lo definió como la mayor señal más tres veces la desviación standard de la señal de un espécimen de baja concentración (60 nm/l). y está situado en 8 nanomoles por litro. La curva standard es lineal para muestras que contengan más de 3.200 nanomoles/litro en cuyo punto la señal está atenuada a pesar del efecto de filtro interno. Las muestras más concentradas deben ser diluidas.

El método de Westerlund y cols. fue variando en base a conclusiones del laboratorio de la Unidad de Investigación en Porfirias, por lo que resultó preferible emplear una onda de emisión a 650 n.m. en vez de 595 n.m., ya que la menor interferencia por impurezas, compensa la menor detección de energía emitida, evitando así supervaloraciones originada por sustancias no específicas. Las excelentes

características de este micrométodo quedan confirmadas por los bajos coeficientes de variabilidad obtenidos.

El estudio cualitativo de la excreción de profirinas urinarias, es decir de la determinación de la Lambda (λ = longitud de onda) máxima del espectro de la muestra, reveló la existencia de los casos problemas. La tabla X, muestra las modificaciones del máximo de emisión (λ) al variar las proporciones de COPRO y URO de soluciones patrones; este cuadro se obtiene; al añadir a una solución de orina artificial (componente libre de porfirinas) porcentajes variables de COPRO y URO de soluciones patrones, iniciando con 100% de COPRO y 0% de URO; disminuyendo y aumentando de 10% en 10% respectivamente y obteniendo el máximo de emisión (λ) en cada proporción.

Decimos tales casos problemas aquellos casos que evidenciarón una excreción primaria predominante de uroporfirina; Lambda mayor de 405,6 nm. (% : URO/COPRO = 42/58). En unos casos los altos valores de Π máxima del espectro de porfirinas urinarias fué debido a un artefacto técnico. En efecto, cuando la concentración de porfirinas urinarias es muy baja (menos de 20 g/l), según los calculos de nuestro grupo de trabajo, se eleva la λ máxima sin que ello corresponda con incrementos reales de los porcentajes de eliminación de uroporfirina, con respecto a los de coproporfirina; como demostró Sepúlveda, en tales casos de escasa porfirinuria, se debe repetir la determinación partiendo de un volumen doble o cuádruple del habitualmente empleado, 100 l.

Tabla X : Modificaciones del máximo de emisión (λ) al variar las proporciones de COPRO y URO de soluciones patrones (Sepúlveda P.; Tesis doctortal).

λ máxima nm.	COPRO %	URO %
Y	X	
403,6	100	0
404	90	10
404,4	80	20
405	70	30
405,45	60	40
406,05	50	50
406,4	40	60
406,75	30	70
407,22	20	80
407,8	0	100
408,05	0,04	

λ = Lambda máxima del espectro de la muestra
expresado en nanometros.

% = Porcentaje de la concentración de Copropor-
firina excretada por orina.

$$Y = 408,05 - 0,04 X$$

ESTIMACION DE LA PROPORCION COPRO/URO EN ORINA: ESPECTROFOTOMETRIA DERIVATIVA: MAXIMO

Las técnicas espectrofluorimétricas se han perfeccionado en los últimos años, con el fin de proporcionar mayor y mejor información e interpretación de los datos referentes a la composición de las sustancias motivos del problema; dicho perfeccionamiento está basado, por un lado en la mejor elaboración de los instrumentos utilizados, y por otro en cierto aprovechamiento del rendimiento del instrumental. Pues bien, en este último sentido se ha venido estudiando la espectroscopia derivativa que, como señala O'Haver (198) se refiere a la medición de la pendiente del espectro de absorción, es decir, el grado de variación de la absorbancia con respecto a la longitud de onda.

En términos matemáticos sencillos, la derivada en un punto de una función que describe una curva se puede definir por la tangente o pendiente que describe una curva en dicho punto; el espectro de absorción simple, como tal curva es una función derivable; la derivada primera del espectro de absorción se registra como una curva integrada por todas las pendientes del espectro simple; de esta forma, los puntos del espectro simple que tienen una pendiente o inclinación máxima se van transformando en picos, ya sean positivos o negativos en la derivada primera del espectro; así mismo el máximo de absorción del espectro simple, al ser la tangente en dicho punto paralela al eje de abscisas, tendrá un valor cero en la derivada primera.

Para Jones y Sweeney (200) no es necesaria la extracción previa, los autores citados a continuación aplican el método mediante la dilución de la orina en HCl y refieren buenos resultados (198 al 202). Para el Laboratorio de Investigación de Porfirias el punto de corte de

la derivada primera del espectro de absorción es un buen estimador de la proporción URO/COPRO presente en la muestra urinaria, tanto para el espécimen patológico como normal.

Si bien fisiológicamente en la orina, la porfirina tetracarboxílica (auténtica coproporfirina) es netamente predominante, está asumido que las muestras, en esencia, contienen una mezcla de Copro y Uroporfirinas en una proporción de 7:1 (227), cada una de las cuales tiene una absorbancia molar diferente. Tras preparar y hacer el barrido espectrofluorimétrico del espécimen de orina entre 350 y 440 nm, se puede determinar la señal del pico de la banda de Soret; el cual se va desplazando de modo unilateral según la predominancia en la proporción del contenido de COPRO:URO o, lo que es lo mismo, según la variedad de Porfiria presente, como es clásico en la PCT donde son mayoritarias las porfirinas más policarboxílicas (7-COOH y 8-COOH), lógica consecuencia del desarrollo descarboxílico defectuoso.

Los resultados cualitativos del screening determinan su valor medio y D.E. de composición cualitativa de la excreción de porfirinas del colectivo de individuos normales (λ máxima < 405,6 nm) de 404,82 +/- 0,31 nm (COPRO/URO = 81/19 %), mediana en 404,8 nm, P25 en 404,6 nm, P75 en 405 nm y moda de 404,8 nm, para un rango igual a 1,5 nm y un tamaño de muestra de 1.393 individuos. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad para la excreción de porfirinas por orina (Tabla XI A y B).

DIAGNOSTICO DE SUJETOS AFECTADOS DE PORFIRIA

La identificación de personas con el defecto genético que caracteriza a las porfirias descansa en varios pilares como son: el test de laboratorio (Tabla XII), la historia contestada y relatada, los exámenes periódicos, etc. Todas ellas son importantes pero he de hacer hincapié en que, a pesar de lo meticuloso que se proceda, no es posible separar de forma clara un rasgo o síntoma porfírico (queloide o prurito), de otro de otra índole, mientras que por método de laboratorio se detectan los rasgos y signos más difícilmente claros de los porfíricos.

El actual problema diagnóstico de las porfirinas se evitaría considerando conjuntamente los resultados obtenidos al hacer un screening de porfirinas con el cuadro clínico en pacientes sospechosos, la concentración urinaria de PBG y ALA y la TLC (Cromatografía en Capa Fina) en heces y orina, con lo que el diagnóstico definitivo de Porfiria se situaría cercano al 100% de los casos presentados. El diagnóstico preciso de las porfirias depende de la exacta interpretación de las adecuadas investigaciones de laboratorio, ya que estas enfermedades no se pueden separar, con certeza, de otras alteraciones, o entre ellas, exclusivamente por sus rasgos clínicos.

No hay una prueba patognomónica que cumpla todas las posibilidades porfíricas existentes hoy día, un test de Screening general para porfirias pudiera detectar una excesiva cantidad de porfirinas urinarias, excepto en la protoporfiria eritropoyética que son normales. Por otro lado, los test pueden ser ejecutados e interpretados erróneamente sin querer y es de gran dificultad deshacer el daño de un falso positivo relativo a la porfiria y no digamos un falso negativo. Para investigar una porfiria cutánea, como la PCT, una determinación cuantitativa de las porfirinas en la orina es necesaria e inevitable

cuando hacemos estudios de Screening; para las demás porfirias un test de precursores es preferible, en las Porfirias Agudas, el medir precursores está más justificado. No hay duda que el test de Screen ideal debiera medir la enzima deficitaria específica en la ruta biosintética, diagnosticar una porfiria es diagnosticar un déficit enzimático. Nosotros detectamos el exceso de porfirinas y deducimos qué enzima falta. Sin embargo, de esto desafortunadamente, todavía estamos lejos, de este modo detectaríamos a los portadores de una manera clara, los portadores preclínicos son numerosos (efecto iceberg), las proporciones se enumeran en el capítulo de epidemiología. Las "medidas masivas" = screening son útiles.

En resumen, los pacientes con porfiria desconocidos hasta este momento son merecedores de los test de Screening y también la gran cantidad de pacientes con enfermedades que cursan con elevación de ellas.

Tabla: XII

Test para Porfirias: Precursores y Porfirinas

	ORINA		HECES		PLASMA		ERITROC.
	Precurs	Porfirins	Porfirins	Proto	Porfirins	Proto	Proto
ERITROPOYETICAS							
Congénita de Gunter	N/+	++	++	N	++	*	N/+
Protoporfiria	N	++	N/+	N/++	N	++	++
HEPATICAS							
Cutánea Tarda							
Clínica	N	++	N/+	N	N/+	N	N
Asintomática	N	N/+	N	N	N	N	N
Variegata							
Latente	N	N/+	+ / ++	++	N/++	N/+	N
Aguda	+ / ++	N/++	++	++	+ / ++	+	N
Coproporfiria							
Latente	N	+ / ++	+ / ++	N	N/++	N	N
Aguda	+ / ++	+ / ++	++	N	+ / ++	N	N
Intermitente Aguda							
Latente	N/+	N/+	N	N	N/+	N	N
Aguda	+ / ++	+ / ++	N/+	N	N/+	N	N
Aguda de Doss	++	++	++	*	*	*	--

precurs: ALA y PBG.

porfirins: Porfirinas URO, COPRO e intermedias (hepta, hexa y pentacarb)

proto: Protoporfirina

límites: N: Normal, -: valor incrementado, --: valor con gran incremento; *: dato no disponible.

CASOS DIAGNOSTICADOS

Sin realizar el Screening, la efectividad estimada de desarrollar PCT es de 1 en 10.000 (0,01%). La importancia de adoptar estrategias de Screening, para la población general asintomática y preclínica, es debida a su utilidad para reducir la probabilidad de morbi-mortalidad por enfermedad porfírica; así como la rebaja que sobre los efectos, sobre las expectativas de vida y costes, que pueden ser usadas para calcular el coste promedio y marginal, por cada año adicional de expectativa de vida incrementable.

La probabilidad de que una persona desarrolle enfermedad porfírica en años venideros no ha sido descifrada, salvo en aquellos en que la herencia está ampliamente implicada; esta tesis se enfoca desde la perspectiva del método Screening, para sonsacar a aquellos que requieren un manejo individualizado o colectivo, si el caso lo requiere.

Diversos test y procedimientos variados han sido propuestos para la realización de un Screening; la elección de uno de ellos está basada en los efectos sobre las vidas salvadas en relación con el coste comparado; la frontera debería venir dada por aquel que produzca una gran eficacia por unidad de coste; la elección de otro método, más alejado de la frontera, estaría basado teniendo en cuenta otras consideraciones diferentes al costo y a las vidas salvadas, como son el acceso y molestias al paciente; en general, lo primero es considerar los de la frontera.

Aquellas estrategias que desarrollan un examen completo de las porfirinas tienen una gran efectividad, mucho más porque pueden detectar potencialmente más falsos negativos, que las que sólo hacen determinación de porfirinas totales.

La presencia de la PCT viene siendo de alrededor de 1 caso por cada 800-1.000 habitantes y, muy probablemente, esta alta tasa será de validez universal; el hallazgo de la PCT en hombres sería de 1 por cada 300-500 habitantes.

El Screening dio la posibilidad de identificar 2 casos claros de porfirias, ambas PCT, resultado que está en relación lógica con lo expresado en el capítulo de la epidemiología. Un espécimen urinario tenía incrementada la fracción de la Uroporfirina hasta sobrepasar el contenido en porfirinas totales normales. (ver capítulo de Cantidades y Proporción de Porfirinas excretadas).

CASO A: AAL-91

Historia Clínica: Paciente de 52 años, varón, desde hace muchos años venía notando la piel muy "débil", sin embargo y a pesar de su hiperfragilidad no presentaba en el momento actual las lesiones dérmicas características, como son las del dorso de las manos. Por otra vertiente, refería orinas oscuras.

Anámesis y Antecedentes personales: El enfermo no tiene antecedentes personales ni familiares de diabetes, habitualmente no toma fármacos y reconoce una ingesta diaria de, al menos, 67 g. de etanol. Parece ser que tuvo un episodio icterico a los 6 u 8 años de edad y en la piel presentaba lesiones dérmicas temporoparietales bilaterales.

Pruebas complementarias:

La analítica del día de su cita, reveló los valores de 1.962 microgramos/litro de porfirinas totales en orina, con un máximo de longitud de onda de excitación en 407,6 nm.. El diagnóstico fué confirmado por T.L.C..

La comprobación de laboratorio en orina de 24 horas dio como resultado una COPRO de 243 microgramos/litro (328/día) y una URO de 1.088 microgramos/litro (1.469/día).

En el estudio posterior, destacaba una ferritina sérica de 618 nanogramos/mililitro con hierro normal; la ALT-GPT de 50 U/litro con AST-GOT y GGTP normales; Anticuerpos anti HBS negativo. La radiología informaba de elongación aórtica y cardiomegalia en probable relación con cardiopatía isquémica y/o hipertensiva con tensión arterial de 140/95; una ECO abdominal aportaba la presencia de una hepatomegalia moderada, colelitiasis y quiste renal simple.

Diagnóstico:

Porfiria cutánea tarda.

Tratamiento:

Flebotomías y control en policlínicas de la Unidad de Porfirias.

CASO B:

Este sujeto no consintió en volver para confirmar los resultados del Screening por lo que la información recogida es únicamente lo contestado en la encuesta.

La analítica del día de su cita, reveló valores de 172 g./l de porfirinas totales en orina, con un máximo de longitud de onda (λ máxima) de excitación en 406,2 nm., diagnosticada que fué confirmado por T.L.C..

Esta persona de 51 años, no reconoce padecer algún tipo de enfermedad previa ni precisar tratamiento medicamentoso en el momento actual; dice que ingiere semanalmente un mínimo de 560 g. de alcohol, lo que reconoce que es beber demasiado.

Está bastante claro que la presencia de grandes cantidades de porfirinas, por encima de los 400 microgramos/litro, con inversión del cociente URO/COPRO es un hallazgo patológico; una inversión de este con presencia de excreción normal o baja de porfirinas es de significación incierta; de la misma manera, es incierto el significado y el pronóstico de los incrementos moderados en la excreción total de porfirinas, entre los 200-300 microgramos/litro, con una composición equilibrada de todos sus homólogos, o con sólo la ligera modificación, por lo que la sola determinación de las porfirinas totales no es un buen test de screening y el método de Westerlund encuentra mayor validación para la realización de estudios de campo a gran escala en poblaciones humanas. Las dificultades en la interpretación de los resultados obtenidos cuando medimos porfirinas, podrían soslayarse con un mejor conocimiento de los mecanismos que subyacen a estas alteraciones.

El diagnóstico precoz de un estado de portador y de un preclínico es de gran importancia ya que el mejor tratamiento es la profilaxis, como es el caso de las flebotomías en la PCT; si el único hallazgo bioquímico es una uroporfirinuria sin excreción aumentada, el diagnóstico de porfiria es muy dudoso y difícil, en tales casos, se daría un consejo preventivo en aquellos individuos que no son positivos en porfirinas totales; por otra vertiente parece ser que existen algunos pacientes sin excreción aumentada en la orina.

Los resultados de la presente tesis son indicativos de la existencia de un monto de preclínicos con dos tipos de anormalidades en la excreción porfírica en la orina; por un lado la eliminación global de porfirinas aumentada; por la otra vertiente los que tienen únicamente variaciones en el porcentaje de la composición de sus homólogos. O también, han sido hallazgos en este screening, los casos con ambas alteradas, en cuyo caso el diagnóstico es obvio, de estos me he ocupado en la primera parte de este capítulo de casos diagnosticados.

En un grupo de individuos los elevados valores de la λ máxima del espectro de las porfirinas urinarias, no se debieron a una muy escasa porfirinuria. En tales casos (que fueron 63) se realizó cromatografía (TLC) de los esteres metílicos de las porfirinas urinarias, a partir de la misma muestra de orina del mismo enfermo y, cuando fue posible, a partir de una nueva muestra de orina de 24 horas, que fue solicitada a los individuos. En ninguno de estos casos se evidenció presencia anómala de porfirina heptacarboxílica, por tanto no se pudo confirmar o establecer la sospecha bioquímica de PCT subclínica.

En otras muestras se apreció porfirinuria incrementada (mayor de 210 microg/l) sin variaciones en el análisis cualitativo. En ninguno de estos últimos casos, la λ máxima del espectro de las porfirinas

urinarias superó o alcanzó los 405,6 nm; en tales circunstancias se debe hablar de porfirinuria incrementada a expensas de la fracción coproporfírica. Son muy numerosas las enfermedades y circunstancias en las que se ha descrito Coproporfinuria Secundaria (en nuestro grupo de trabajo, Guerra, las enumera en su tesis, listado que se reproduce en la introducción). En la encuesta realizada en nuestro colectivo, se reflejan algunas de estas enfermedades y circunstancias; sin embargo, únicamente en 2 individuos con coproporfinuria patológica se había recogido el antecedente de Diabetes Mellitus y Alcoholismo importante en otro. No es probable que tal hiperporfirinuria fuese debida a una excesiva concentración en la orina, ya que las muestras se recogieron en el hospital a la misma hora (entre las 9 y las 11 de la mañana) y por tanto, deben corresponder a la segunda micción del día.

FALSOS NEGATIVOS

La utilidad de las pruebas de rutina de screening para porfirinas fueron verificadas por Deacon (203); aunque sólo fueron correctamente identificados un 43% de los porfíricos, debido, aparentemente, a la pobreza de la sensibilidad de las pruebas utilizadas (174, 191, 206 al 211); los falsos negativos en los screening de porfirinas urinarias debían ser causados por los compuestos que interfieren con la fluorescencia de las porfirinas (165); los tests por medio de cromatografía de intercambio aniónico se interfieren menos pero son de una sensibilidad parecida (212); la génesis de los falsos negativos también incluiría los fallos en el material analítico.

El estudio analítico de un factor en una población aparece como una distribución continua cuando es estudiado un número de casos estadísticamente representativo; al estudiar los límites internos del iceberg, hay casos dudosos que se interponen entre los francamente patológicos y los sanos; el problema estaría establecido en señalar lo que consideramos como sano o como enfermo, hasta quedar el grupo intermedio de casos dudosos; la prueba de su sensibilidad sería la que detectara estos casos dudosos, aunque ha sido aceptado que sean presentados algunos Falsos Negativos en orden a la capacidad de detectar sólo los positivos de la prueba realizada.

ESTIMACION DE LA CANTIDAD DE PORFIRINAS EXCRETADAS POR ORINA: VALORES NORMALES

La ruta biosintética para el hemo goza de una gran efectividad, ya que se producen sólo pequeñas pérdidas en los diferentes escalones metabólicos.

En general, la cuantificación de la excreción de porfirinas (203 al 205) se basa en la medición por fluorometría e espectrofotometría después de tal o cual tratamiento o manipulación de las muestras conseguidas, es decir, después de la purificación parcial por extracción y partición de solventes bien ajustados (178, 179) o después de una cromatografía de intercambio iónico.

La orina normal o patológica contiene una mezcla de porfirinógenos y porfirinas desde la Octo a la Tetracarboxílica; en años recientes ha habido un interés incrementado en el desarrollo de métodos para que la medida de las porfirinas totales pudiera ser determinada sin fraccionamiento, y así conseguir que sean métodos los suficientemente rápidos como para reemplazar como test de screening a los habituales por extracción de solventes, cromatografía de capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (212 al 214).

Aunque hay, relativamente, pocos datos sobre excreción de porfirinas por orina en sujetos normales, hasta el momento existen algunas revisiones bibliográficas y varias series publicadas sobre la cuantía normal de porfirinas, realizadas por varios investigadores, entre ellos Eales en 1966 (199), y Fogstrup y With en 1979, Doss en 1979 y 1980 (217, 218); Elder en 1977 (219); Mas y cols. en 1979 (221); Marisa Peña y Enríquez de S.R. (58, 60); Disler y Eales en 1984; Scully en 1986 (215) ; Chu y Chu en 1966 (216) y Grosser y Eales en 1973 (220).

Sin embargo, los resultados de que disponemos hasta ahora deben ser examinados con cuidado debido al número relativamente bajo de muestras estudiadas. En el presente trabajo de tesis, los valores normales disponibles de varios autores son expresados en la Tabla XIII. Las diferencias entre los valores expresados son determinadas por los diferentes métodos analíticos utilizados, así como por el perfeccionamiento de las técnicas en los años pasados entre los diferentes estudios y el número de casos estudiados.

Tabla XIII **Excreción Urinaria de Porphirinas en sujetos normales:**
Valores medios y/o límites de normalidad

INVESTIGADOR		PORFIRINAS EN ORINA		
(199)	Eales (1963) negros	"	de 204	µg./L
	mestizos	"	de 183	"
	blancos	"	de 130	"
(199)	Eales (1966)	"	de 220	"
	Lamber (1969)	"	de 154	"
	Moore (1972)	media	de 55	"
	Sanchís y Cervera (1974)			
	hombres	"	de 68	"
	mujeres	"	de 92	"
(219)	Elder (1977)	menos	de 190	"
"	Reizenstein (1975)	media	de 110	"
"	Eales (1976)	"	de 99	"
"	Mustajoki (1976)	"	de 93	"
(222)	Pérez Peña (1978)	menos	de 150	"
	Fogstrup y With (1979)	"	de 280	µg./día
(223)	Taddeini y Watson (1979)	"	de 340	"
(221)	Mas y colas. (1979)	"	59 4	µg./L
(224)	Schwartz y colas.	"	de 280	"
(225)	Heilmeyer		83 36	"
(226)	Day y Eales		66 34	"
(227)	Mustajoki		105 24	"
(58)	Peña y Enríquez			
(60)	de S.R. (1981)		54 31	"
	Disler y Eales (1984)	menos	de 175	µg./día
(289)	Scully (1986)	"	de 280	"
	(1991) Presente trabajo		75,88 41,34	µg./L

En el grupo con excreción de porfirinas normales, los valores presentan su test de ajuste a una distribución normal que es casi significativo para $p < 0,05$, no presentando diferencias substanciales para $p < 0,01$, sin embargo aceptamos la normalidad para este nivel de confianza, dado que, estratificada la población en los 5 grupos de edad (definidos y explicados en el capítulo del estudio de la influencia de la edad sobre la excreción de porfirinas), encontramos que dichos grupos están idénticamente distribuidos.

Los resultados cuantitativos de la excreción media de porfirinas en orina para valores inferiores al discriminante (ver siguiente párrafo) es de $75,88 \pm 41,34$ g./L, para un mínimo de 0,1 g./L y máximo de 209 g./L; mediana de 70 g./l, P25 de 46 g./L, P75 de 99 g./L, moda igual a 63 g./L; el tamaño completo de la muestra estaba compuesto por 1590 pacientes (Tabla XIV, A y B)

Después de separar del total de individuos analizados los casos de PCT, y a la vista de la estadística básica de la excreción de porfirinas por orina de 2ª micción del día (entre 9 y 11 a.m.), comprobamos que el 99% de la muestra, dado para una T de 2,6, (valor crítico de significación) dicho valor toma cifras inferiores al 210 g./L, por lo que tomamos dicho valor como discriminante del grupo de riesgo y establecemos dicho valor de discriminación como el límite superior de normalidad de excreción de porfirinas urinarias para el 99% de la población. A partir de esta situación hacemos una estadística básica para cada uno de los subgrupos que de tal manera quedan delimitados dando lugar a tablas y gráficos correspondientes.

RELACION ENTRE PORFIRINAS EXCRETADAS POR ORINA Y SU COMPOSICION CUALITATIVA

Para hallar la relación lineal entre dos variables: Cantidad de porfirinas en orina y Composición cualitativa de las porfirinas urinarias (λ máxima < 405,6 nm) de los especímenes recolectados, se realiza el cálculo del coeficiente de correlación, resultando que hay nivel de significación entre las variables especificadas, siendo el intervalo de confianza para el coeficiente de correlación de $p < 0,05$ y de valor negativo.

La prueba de comparación de 2 Medias (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación anterior al mostrar diferencias significativas, para $p < 0,001$, entre los valores de las medias de excreción de porfirinas por orina, luego existen discrepancias entre los valores de los percentiles primero y último y, por tanto, también los habría de los percentiles intermedios. (tabla XV)

En resumen: cuando la población es normal, o mejor dicho no porfírica, la excreción de porfirinas urinarias aumenta, se eleva la proporción de Coproporfirina, y cuanto menor es la excreción, mayor es la presencia de Uroporfirina.

FACTORES PRECIPITANTES Y ASOCIADOS CON LAS PORFI- RIAS

Nuestro conocimiento sobre el papel de los factores precipitantes y relacionados con las porfirias, está basado fundamentalmente en la selección de pacientes que han sido admitidos a estudio porque tienen signos y síntomas relacionados con las porfirias, hasta ahora, sólo aquellos que quedan varados en las consultas y con más facilidad sin

son de familias (en general compuestas de 35 a 50 individuos) con defecto metabólico porfírico. Sin embargo, no sabemos como de peligrosos son, en esencia, tales factores en la realidad para los sujetos preclínicos, cuan a menudo éstos tienen síntomas y cual es su evolución y pronóstico. Esta tesis investiga por medio de screening estos aspectos en la población madrileña de varios de sus distritos municipales, con la pretensión de mostrar la existencia de anomalías de la excreción porfírica que determine un colectivo de preclínicos a los largo de la historia natural de la enfermedad.

La muestra está cronificada para estudiar la excreción de las porfirinas a través de las distintas edades y también se detectaron los diagnósticos que portaban estos sujetos y que guardaban relación por los estudios previos (neurosis, embarazo, diabetes gestacional, histerectomía, hepatitis previa y hepatopatía crónica y/o cirrosis) o con diagnósticos frecuentes en la población estudiada (Hipertensión arterial, hiperlipemia).

En el caso de la PCT y de las porfirias mixtas que la mimetizan, el debut clínico se acompaña casi siempre de la interacción de algún factor exógeno como parte desencadenante, del tipo de ingesta de etanol excesiva, sobrecarga férrica, tratamiento estrogénico, hepatopatía (228 al 231).

ETANOL

Ha sido encontrada una importante ingesta etílica en el momento del diagnóstico de PCT y la enfermedad es prácticamente inexistente entre los sujetos abstemios (232), sin embargo, la PCT es rara entre los individuos alcohólicos. Hoy en día el abuso etílico es considerado como un factor desencadenante y no etiológico, a pesar de que está

comprobada la existencia de coproporfirinuria tras la ingesta etílica (233). El papel del alcohol como inductor de la PCT sintomática es debido a su acción tóxica sobre las enzimas de la ruta metabólica del hemo (234). McColl y cols. (235) han demostrado que la ingesta de etanol es capaz de disminuir la actividad de la URO-D y ALA-D eritrocitarias y PBG-asa leucocitaria. Por la otra vertiente, la PCT familiar permite establecer la base genética con toda seguridad y no hay ningún modelo experimental de PCT inducido por el etanol.

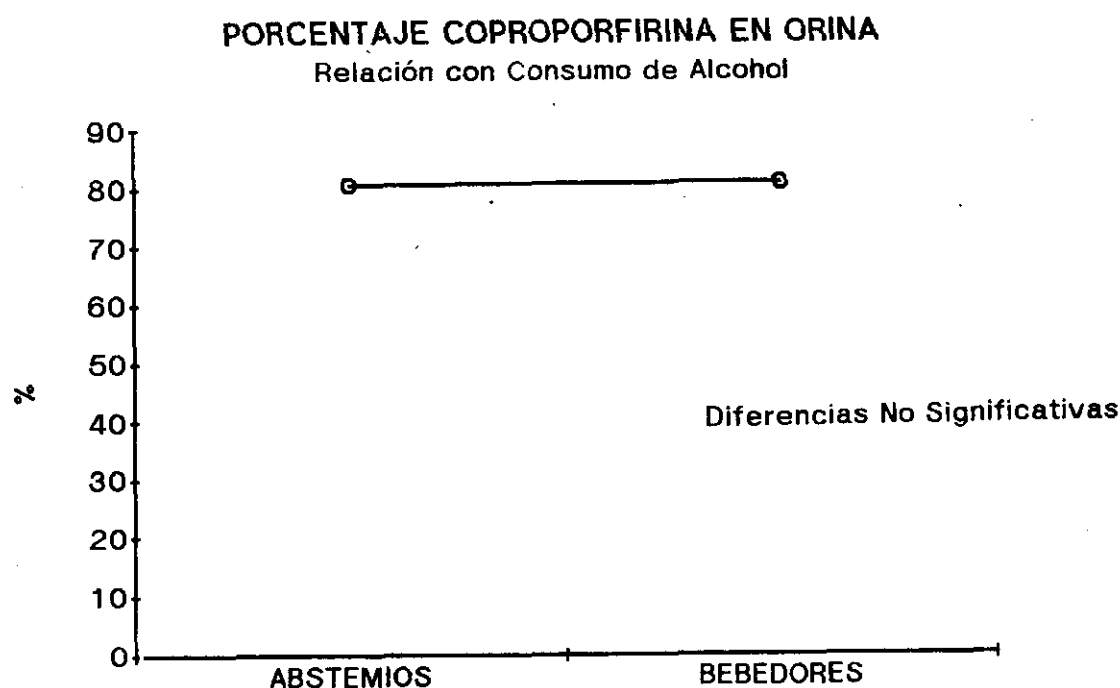
El alcohol afecta a la biosíntesis del hemo y está incluido en la lista de agentes peligrosos en la porfiria. La mayor parte de los autores advierten en contra, incluso, del consumo moderado de alcohol (236), aunque existen otras opciones que admitirían un consumo moderado (237, 238). En el estudio de Goldberg y cols. (1981) (237), hallaron el consumo de alcohol en 2.000 sujetos tomando sus datos en un cuestionario. De los 1.999 que contestaron, 500 fueron excluidos por abstinencia total o contestación incompleta, por lo que el estudio se completó con 1.499 (1.000 hombres y 499 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 50 años (media de 37). De los 1.499, 50 admitieron estar bajo la influencia de más de 50 copas de alcohol, 400 más de 20 y 1.000 con, al menos, una. El máximo de cantidad consumida por semana durante este período fue de 440 g., con media de 20 g. En muchos casos la ingesta etílica ocurrió ocasionalmente, despreciando el consumo diario y sólo en algunos pocos casos eran grandes bebedores. Sin embargo no es posible, por ahora, conocer con qué frecuencia se le relaciona a la PCT subclínica.

ALCOHOL (Gráficos 1 y 2).

La ingesta de alcohol en nuestro país es un hecho habitual, sin embargo, el grado de implantación del consumo de etanol en un Madrid se sitúa en 80,33 +/- 146,73 gramos de etanol/semana; con

máximo de 1.213 g/sem., mínimo de 0 g/sem. (rango 1.210); mediana de 10 g/sem., P25 de 0 g/sem., P75 de 100 g/sem. y Moda de 0 g/sem., para un tamaño muestral de 1.585 individuos. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XVI, A y B). (Gráfica 1.)

Gráfica 1.



Ya que los hábitos de los ciudadanos son tendentes al consumo de alcohol, no incluiremos como abstemios completos a aquellas personas que reconocían, al menos, un consumo étílico de tal sólo 10 gramos de etanol por semana (1 copa, 1 caña, 1 chato); por lo cual, el número de abstemios quedó fijado en 774 individuos (48,84%). Por sexo, el estrado de mujeres está compuesto por 472 individuos (60,99%) y el de hombres por 302 individuos (39,01%). El colectivo de

bebedores habituales, con consumo de etanol ≥ 10 gramos a la semana, está compuesto por 811 individuos (51,16%), por sexo, el colectivo de mujeres está compuesto por 322 individuos (39,71%) y el de hombres por 489 individuos (60,29%). (tabla XVI C).

Para hallar la relación lineal entre dos variables: Excreción de porfirinas por orina y consumo de etanol, se hace el cálculo del coeficiente de correlación, resultando que hay nivel de significación entre las variables especificadas, siendo el intervalo de confianza para el coeficiente de correlación de $p < 0,05$. Sin embargo, al diferenciar por sexo, en el colectivo de mujeres no hay presencia de nivel de significación y en el de hombres hay nivel de significación positivo (para $p < 0,05$). (tabla XVI D).

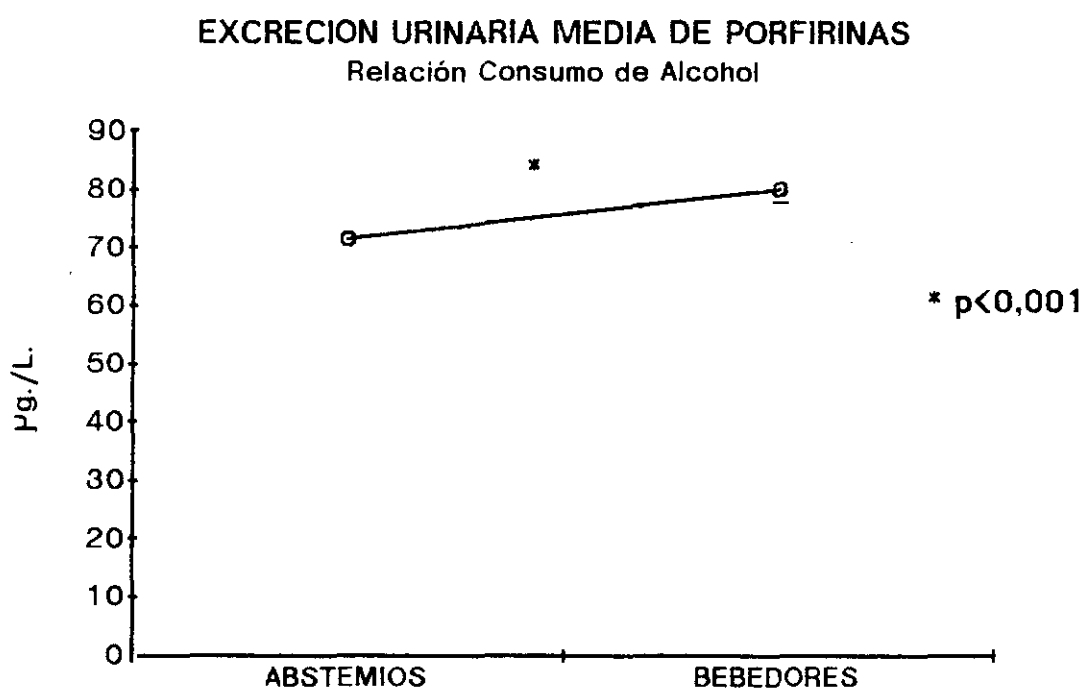
La prueba de Comparación de dos medias (primer y último decil) para muestras independientes (CME P10-P90) ratifica el test de correlación anterior, al mostrar diferencias significativas, para $p < 0,001$ entre los valores de las medias de excreción de porfirinas por orina, luego existe discrepancia entre los valores de las medias de los percentiles primero y último y, por tanto, también los habría de los percentiles intermedios. (tabla XVI C).

En resumen; la excreción de porfirinas por orina se incrementa al aumentar el consumo de alcohol en la población general, este efecto al considerar por sexo se observa en el colectivo de hombres.

Las medidas de centralización para la variable consumo de etanol en la población de bebedores, dan un valor de M.A. y D.E. de 157 +/- 173'35 gramos a la semana, con mínimo en 10 g/sem., máximo en 1210 g/sem. (rango 1200); mediana de 50 g/sem, P25 de 40 g/sem. P75 de 210 g/sem y moda igual a 10 g/sem., para un tamaño muestral de 811 individuos. Para el test de normalidad hago notar la

misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XVI E y F). (Gráfica 2).

Gráfica 2



Al hallar la correlación entre las dos variables: Excreción de porfirinas y Consumo de etanol, el resultado es que hay presencia de un nivel de significación entre las variables especificadas para $p < 0,05$. (tabla XVI G).

La prueba de CME (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación, al mostrar diferencias significativas entre los valores de las medias de excreción de porfirinas por orina para los estratos de percentiles, luego existe discrepancia entre las medias. (tabla XVI E).

No obstante, al diferenciar por sexo, en el colectivo de mujeres no hay presencia de nivel de significación, para $p < 0,05$, en el test de correlación. Por la otra vertiente, en los hombres hay nivel de significación (para $p < 0,05$), con coeficiente de correlación positivo. (tabla XVI G y H)

La comparación de dos medias para muestras independientes entre el colectivo de Bebedores, muestra diferencias significativas entre los valores de las medias de excreción de porfirinas por orina, luego existe discrepancia entre los datos de ambos colectivos. (tabla XVI E).

En resumen: la excreción de porfirinas por orina está aumentada en la población bebedora habitual, este efecto se observa en el colectivo de hombres.

Al hallar la correlación entre las dos variables: 1) Composición cualitativa de la excreción de porfirinas del colectivo de individuos normales (λ máxima $< 405,6$ nm) y 2) Consumo de Alcohol a la semana, expresado en gramos a la semana.

El resultado es que hay presencia de un nivel de significación entre las variables especificadas para $p < 0,05$, con un coeficiente de correlación negativo. La prueba de CME (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación, al mostrar diferencias significativas, para $p < 0,001$, entre los valores de las medias de λ máxima para los estratos percentiles, luego existe discrepancia entre las medias. (tabla XVII A y B).

No obstante, al diferenciar por sexo, en el colectivo de mujeres hay presencia de nivel de significación, para $p < 0,05$, con coeficiente de correlación positivo. Por la otra vertiente, en los hombres hay nivel

de significación para $p < 0,05$, con coeficiente de correlación negativo. (tabla XVII C y D).

En resumen: la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina se incrementa en su fracción de Coproporfirina al aumentar el consumo de alcohol. Sin embargo, en el colectivo de mujeres el incremento es de fracción Uroporfirina.

En la población de bebedores habituales, al hallar la correlación entre las dos variables: λ máxima y consumo de etanol, el resultado es que hay presencia de un nivel de significación entre las variables especificadas para $p < 0,05$, con un coeficiente de correlación negativo. La prueba de CME (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación, al mostrar diferencias significativas, para $p < 0,001$, entre los valores de las medias de λ máxima para los estratos de percentiles, luego existe discrepancia en las medias. (tabla XVII E y F).

No obstante, al diferenciar por sexo, en el colectivo de mujeres bebedoras no hay presencia de nivel de significación, ni por tanto correlación. Por la otra vertiente, en los hombres hay nivel de significación (para $p < 0,05$), con coeficiente de correlación negativo. (tabla XVII G y H).

La comparación de dos medias para muestras independientes, entre el colectivo de Abstemios y el de Bebedores, no muestra diferencias significativas entre los valores de las medias de λ máxima, luego no existe discrepancia entre los datos de ambos colectivos. (tabla XVII I).

En resumen: Aunque el aumento de la ingesta alcohólica incrementa la fracción de Coproporfirina excretada en los hombres; no

existe discrepancia entre la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina entre los colectivos de Bebedores y de Abstemios.

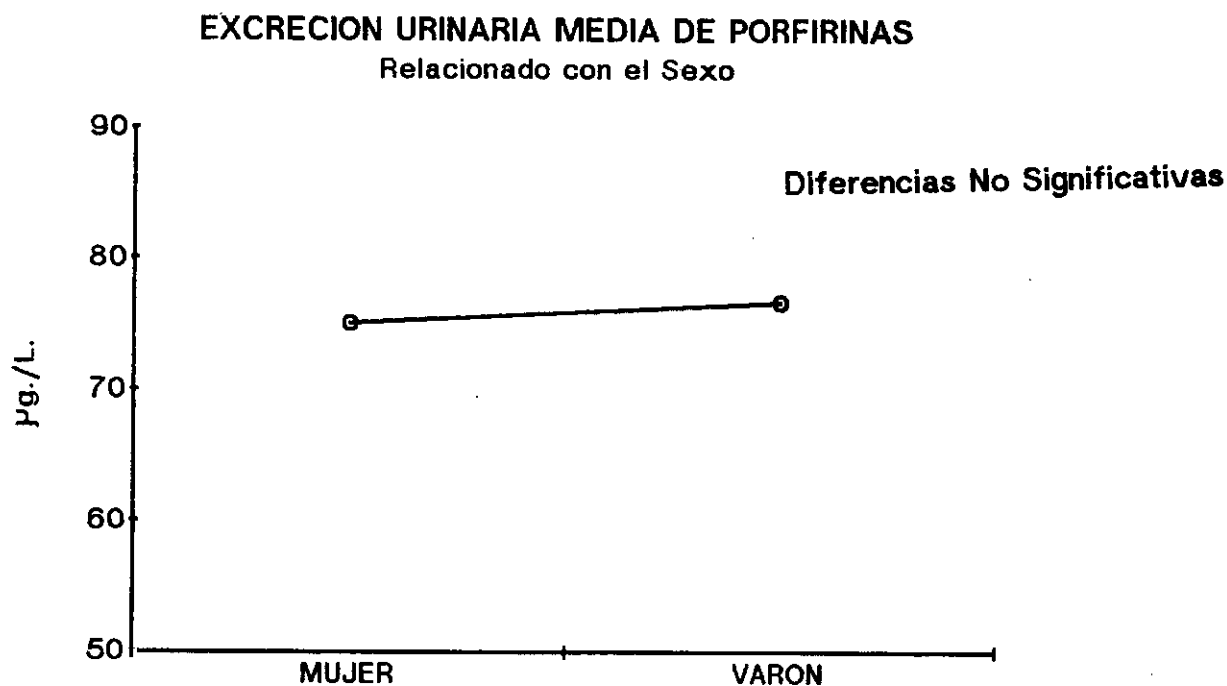
SEXO (Gráficos 3 y 4).

Casi todas las porfirias no son equitativas en cuanto a su reparto entre ambos sexo; la PIA expresada clínicamente, es más común en mujeres en aquellas poblaciones con gran incidencia (e.g. Suecia) y la inmensa mayoría, por regla general, realizan el debut clínico después de la pubertad; sin embargo, la mayoría de las series comunicadas en la literatura científica, coinciden en la mayor presencia de afectación por PCT entre hombres frente a mujeres; en la Unidad de Porfirias de Madrid se sitúan en un 12/1, la relación varón/mujer (84, 239 al 243), similar a lo demostrado en otros investigadores, con la excepción de Grossman (244), lo que podría estar influenciado por una particular afición de aquel colectivo de pacientes al etanol (como ocurre en otros colectivos y regiones productoras) y/o al uso de esteroides anticonceptivos.

Desde los trabajos de la escuela de Watson (244) hasta los estudios más recientes, como en el grupo madrileño (245), se ha demostrado que los varones ostentan una coproporfirinuria superior a las mujeres, aunque no parece existir diferencias significativas entre ambos sexos, a no ser que tengamos en cuenta el sexo y la edad en conjunto, en las que estas diferencias son significativas para edades comprendidas entre los 21 y 40 años. Son, por tanto, un amplio espectro de factores ambientales, endógenos y, probablemente, raciales, los que determinarían las variaciones en la presentación clínica de las porfirias.

Sobre un tamaño global de la muestra de 1.590 individuos, han sido obtenidos 797 especímenes válidos de mujeres (50,66%) y 793 de varones (49,44%), en las mujeres la estimación de la excreción de porfirinas por orina es de $75,05 \pm 43,37$ g/L, por la otra vertiente, en los hombres, la estimación es de $76,7 \pm 39,2$ g/L. Estos datos parciales para ambos sexos no mostraron diferencias significativas a la prueba de comparación de dos medias para muestras independientes (CME), luego no existe discrepancia entre los valores de las medias de ambos colectivos. (tabla XVIII A). (Gráfico 3).

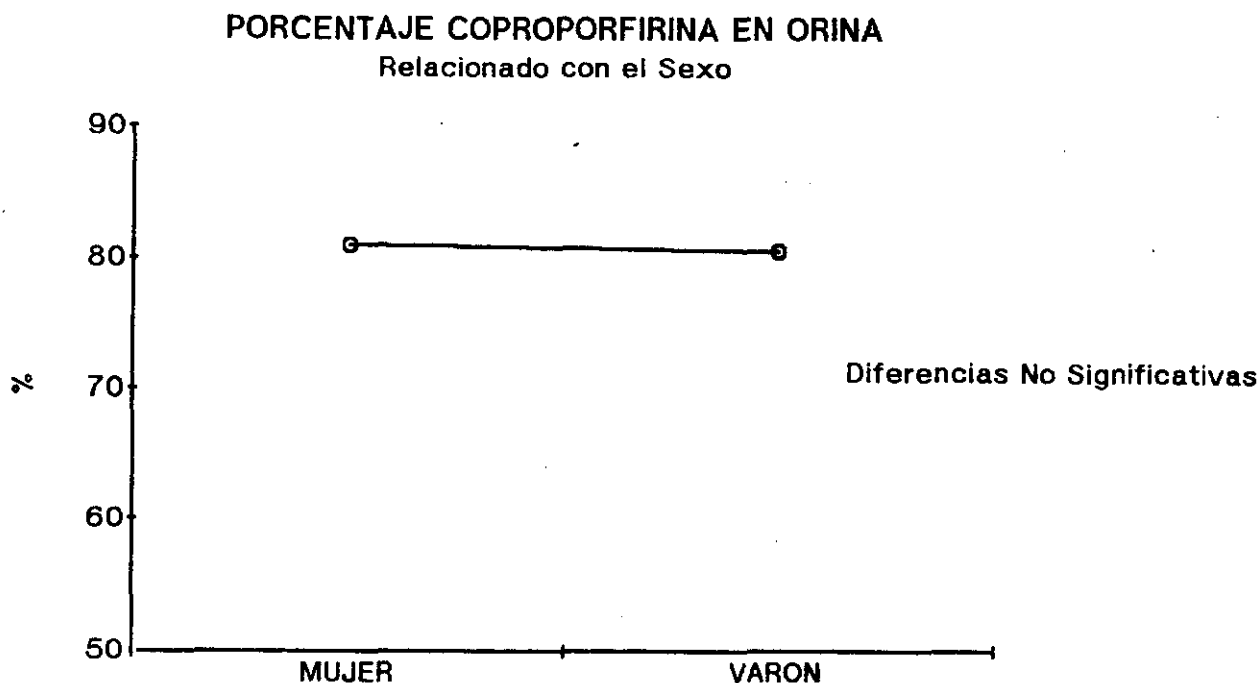
Gráfico 3



Al realizar la C.M.E. de la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina, por sexos, en el grupo principal (λ máxima $< 405,6$ nm) para los datos estimados en el colectivo de

mujeres es de $404,81 \pm 0,33$ nm y en el de hombres es de $404,83 \pm 0,3$ nm, no mostraron diferencias significativas, luego no existe discrepancia entre los valores de Copro y Uroporfirina excretadas. (tabla XVIII B). (Gráfico 4).

Gráfico 4



En resumen: no se aprecian diferencias significativas, respecto al sexo, en los datos cuantitativos y cualitativos de la excreción de porfirinas por orina en sujetos no porfíricos, mostrados a la luz de estos resultados, no estando de acuerdo con los de Enriquez de Salamanca y cols. de 1982. Por otra vertiente, estos resultados no concuerdan con la hipótesis hormonal y estarían más de acuerdo con la propuesta de que, junto a factores metabólicos, existen otros de

carácter ambiental (alcohol, ciertos medicamentos, etc.). Estos factores influirían en la respuesta a los estímulos de la síntesis de porfirinas y el incremento en la Coproporfirina y en los valores de porfirinas totales excretadas por orina por los varones, relatados por varios autores, se deban probablemente a su mayor peso corporal.

EDAD (Gráficos 5 a 7).

Muchas porfirias son de presentación clínica temprana, durante la infancia (porfiria de Doss, CEP, EPP, HEP); la PAI es casi siempre postpuberal, algo más temprana en chicas que en chicos. La HCP se ha diagnosticado entre los 12 y los 87 años (246); el debut sintomático de la PCT suele suceder a partir de la 4ª década de la vida, algo más pronto en las mujeres; Lopez M. (84) en su tesis realiza una extensa revisión de las características clínicas de la PCT; en la serie que maneja de 566 pacientes, el 66% comenzó su sintomatología en las décadas 5ª y 6ª de su vida; en series anteriores de esta unidad de Investigación sobre Porfirias y de otros autores (240, 241), la edad de presentación fue siempre elevada (239); por otra vertiente hay casos comprobados de presentación infantil de PCT (44, 46, 247 al 251), aunque el factor edad se vuelve excepcional al disminuir su valor, la enfermedad puede permanecer en estado latente durante décadas e incluso toda la vida; la edad del debut clínico es tanto más temprana cuanto mayor incidencia familiar y cuando ha habido medicación previa con esteroides anovulantes (253).

La cuantía de la excreción urinaria fisiológica de las porfirinas está influenciada, entre otros, por factores ponderales (peso) y la edad; así ya en 1954, Hsia y Page hallan una correlación significativa entre el peso corporal y la eliminación urinaria de porfirinas en la edad infantil (252).

Definir una edad óptima para poder realizar un screening dependería de:

- A) la evolución de la enfermedad que se estudia,
- B) de la probabilidad de desarrollar una patología aguda o crónica,
- C) de su relación con la disminución de la mortalidad,
- D) del incremento en la expectativa de vida,
- E) del costo de las pruebas utilizadas,
- F) del costo en la expectativa de vida de las personas con enfermedad latente (depende también de la renta per cápita),
- G) del costo del screening, cuanto más se retrase es menor, lógicamente, porque hay menos sujetos por la mortalidad.

Los datos relativos a la variable cuantitativa "Edad" del colectivo de sujetos analizados; dan, sobre un número total de 1.590 individuos, una media y D.E. de 33,2 +/- 16,6 años, para un mínimo de 5 años y máximo de 60 años (rango igual a 55), mediana de 34 años, P25 de 17 años, P75 de 48 años y moda igual a 59 años. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XIX A, B y R).

Haciendo el Análisis de Varianza de la variable: excreción de porfirinas por orina para 1 factor (ANOVA de 1 factor) para los 5 estratos de edad: Niños (15 > años; n=275; 17,29%), Adolescentes (15 < años > 25; n=325; 20,44%), Jóvenes (25 < años < 35; n=222, 13,96%), Adultos (35 < años < 45, n=243, 15,28%) y Mayores (45 < años, n=525, 33,01%), el ANOVA 1 sale significativo para $p < 0,001$, luego existe discrepancia en las medias de los grupos, utilizando el Análisis de Comparaciones múltiples de Newman-Keuls (N-K) encontramos, no obstante, que son compatibles los grupos centrales, por lo que estos

estratos de Adolescentes, Jóvenes y Adultos tienen iguales medias para la excreción de porfirinas por orina, y todos, por tanto, constituyen el mismo grupo, siendo las divergencias del colectivo de niños con todos los demás, por otra vertiente el colectivo de mayores no tiene diferencias significativas con adolescentes y adultos, y entre los grupos de mayores y niños tienen diferencias no significativas para $p < 0,001$ y si significativas para $p < 0,05$. (tabla XIX C, D).

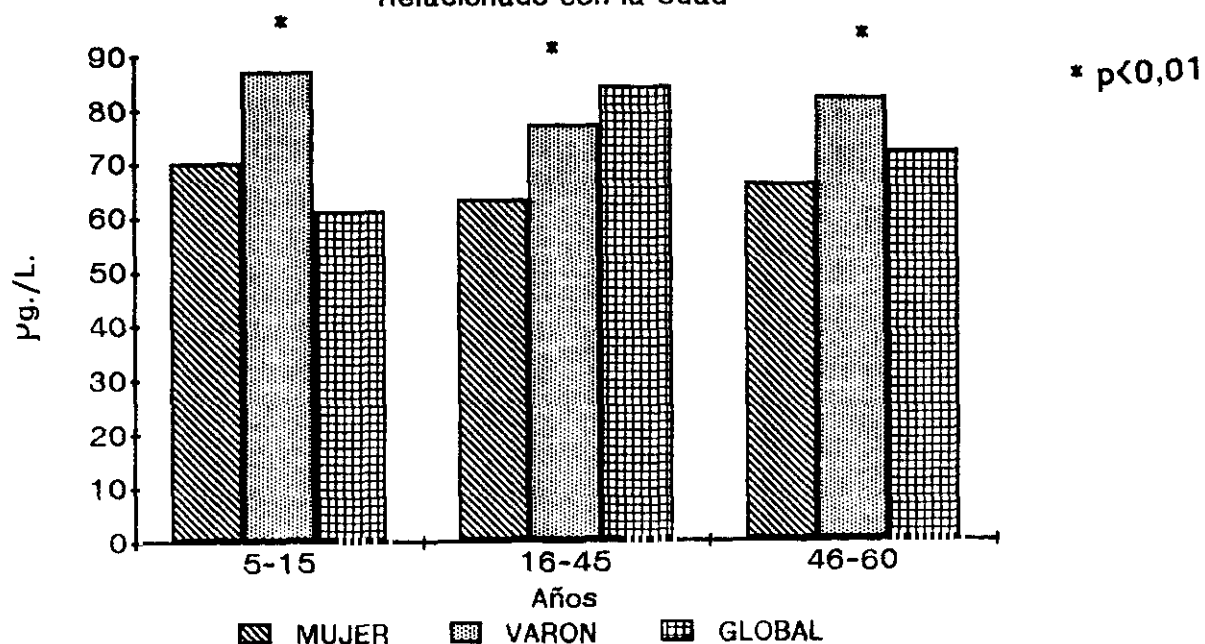
La prueba no paramétrica de Willcoxon nos ratifica el test de N-K dado de normalidad para el grupo de niños y mayores. (tabla XIX E).

Agrupados los tres estratos centrales de edad en uno solo ("Medianos"), los de los extremos quedan como "Pequeños" y "Mayores" y, hecho el ANOVA 1, encontramos diferencias significativas para $p < 0,001$, resultando para el test de N-K las diferencias de medianos con mayores significativas para $p < 0,001$ y las de mayores con pequeños para $p < 0,05$. (tabla XIX F). (Gráfico 5).

Gráfico 5

EXCRECION MEDIA DE PORFIRINAS

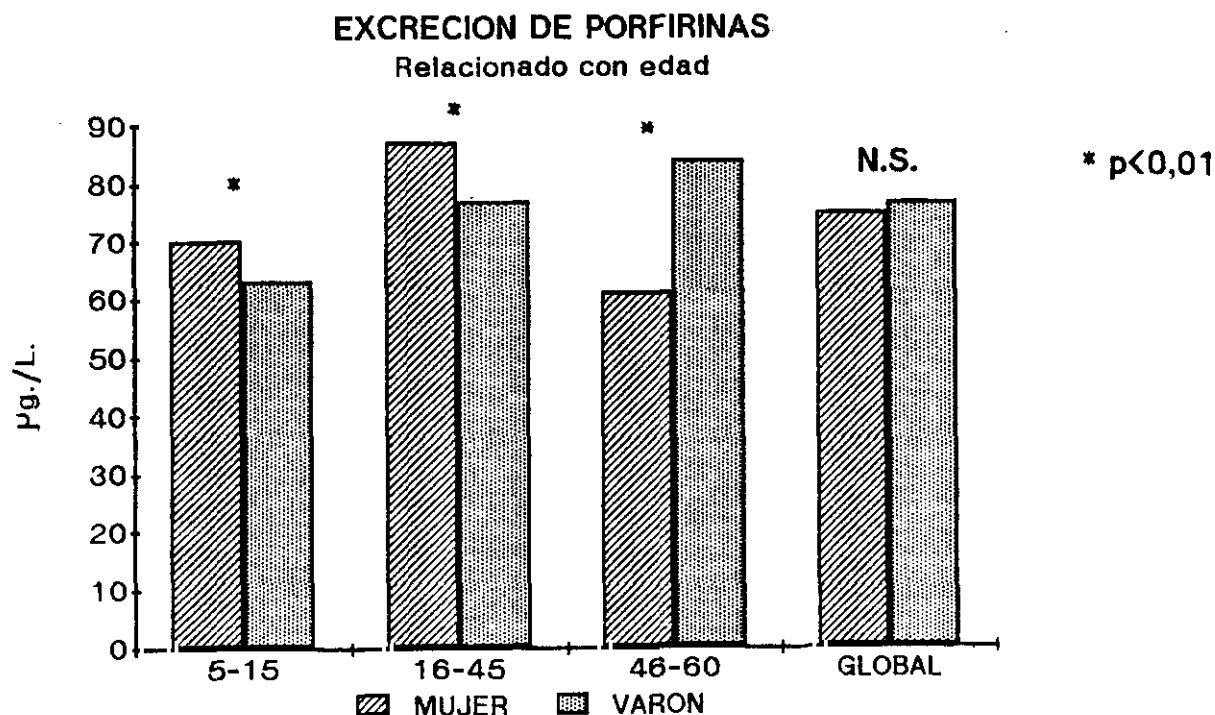
Relacionado con la edad



En resumen: el grupo de edades comprendidas entre 15 y 45 años muestran una excreción de porfirinas por orina igual, siendo los grupos con menos de 15 años y más de 45 años los divergentes por presentar una excreción disminuida.

Al realizar el ANOVA de la excreción de porfirinas por orina para dos factores: Edad (3 estratos) y sexo, hay nivel de significación para edad, como acabamos de ver, y tampoco hay al diferenciar por sexos, como vimos en el capítulo correspondiente. Por otra vertiente, la interacción de ambos factores si que da nivel de significación para los diferentes colectivos representados, para $p < 0,001$. (tabla XIX G y H). (Gráfico 6).

Gráfico 6



Utilizando el test de N-K encontramos, no obstante, divergencias de cada uno de los colectivos con todos los demás, con diferencias significativas para $p < 0,001$. (tabla XIX I).

En resumen: la interacción de edad y sexo si presenta divergencias en la excreción de porfirinas por orina entre ambos sexos en todos los grupos de edad, mostrando las mujeres menores de 40 años excreción significativamente mayor que los hombres. Sólo las mujeres entre 40 y 60 años tienen menor excreción que los hombres del mismo colectivo y ostenta la menor excreción de porfirina por orina de todos los colectivos del screening.

Haciendo el ANOVA 1 para el factor Edad (5 estratos), no salen diferencias significativas entre los colectivos mencionados, por lo que la edad no actúa como discriminante de los grupos, ya que todos ellos presentan medias para excreción de porfirinas por orina igual. Utilizando el test de N-K se ratifica el mismo resultado. (tabla XIX J, K, L y S).

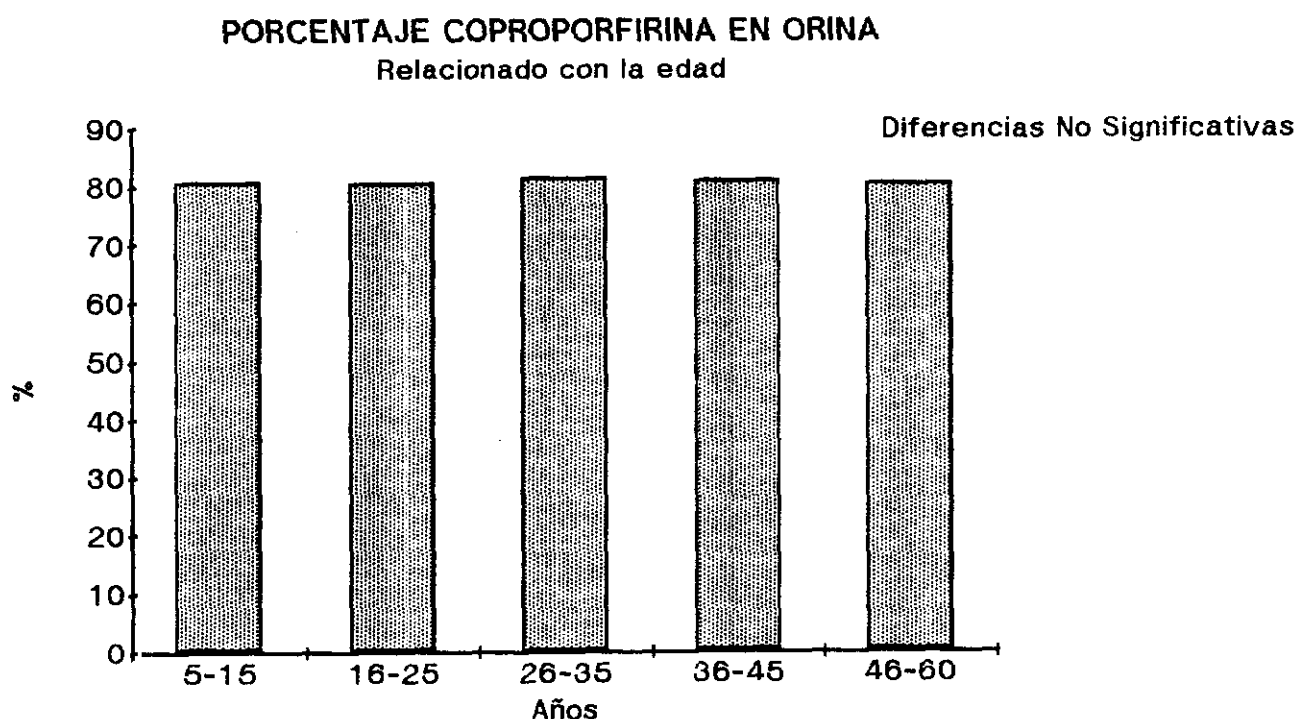
En resumen: el factor edad, por si solo, no varía la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina (λ máxima). (Gráfico 7).

Al realizar el ANOVA de la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina normal (λ máxima $< 405,6$ nm) para dos factores: Edad (5 estratos) y Sexo, no hay nivel de significación en cada uno de los factores por separado, como ya hemos visto. Sin embargo, la interacción de ambos en conjunto si dan nivel de significación, para $p < 0,001$. Utilizando el test de N-K encontramos, no

obstante, divergencias de cada uno de ellos con todos los demás, con diferencias significativas para $p < 0,001$. (tabla XIX M, N, O, P, Q).

En resumen: la eliminación porcentual de coproporfirina es significativamente mayor en mujeres hasta los 35 años que en los hombres del mismo colectivo; por otra vertiente, las mujeres mayores de 35 años tienen una mayor excreción de fracción Uroporfirina que los hombres de igual edad.

Gráfico 7.



FACTORES DE DEFINICION MORFOLOGICA

PESO (FACTOR PONDERAL) Y TALLA

Casi no existen referencias bibliográficas específicas acerca de la interrelación posible existente entre la porfirinuria y tales factores; sin embargo, tanto la talla como el peso se pueden asociar a otras situaciones en las que hay asociación significativa, como son en los niños, en la edad madura e, incluso, con la raza; en cada una de estas situaciones podríamos hablar de características de talla y peso particulares. Por ejemplo, en una población infantil (los de menor talla y peso) Hsia y Page en 1954 (252) hallaron una correlación significativa entre el factor ponderal (mejor que con la superficie corporal) y la eliminación de Coproporfirinas en orina de 24 horas de niños entre 6 y 16 años de edad. Rochi y cols. han encontrado que los recién nacidos sanos, durante los 10 primeros días de vida tienen hasta diez veces menos excreción de coproporfirina, expresada en g. coproporfirina/g. creatinina (254).

En el Screening, a efecto de comparación estadística, han sido determinados los índices antropométricos (255) mediante la relación Peso/Talla o índice lineal, el índice de Quetelet o Superficial (P/T^2) y en índice de Rohrer o Volumétrico (P/T^3), en sus valores promedios en cada uno de los estratos diferenciados por sexo y percentiles (primer y último decil). Los índices antropométricos, si bien por si solos tienen sus limitaciones, reflejan adecuadamente la composición corporal. La utilidad del peso como indicador de masa corporal, está en su relación con la talla del individuo por medio de tales índices antropométricos; esta medida es más útil que la relación peso/años (edad cronológica), ya que en nuestro medio, esta última, ha perdido sensibilidad por ser un indicador grosero del estado nutricional. (255). (Tablas T, U, V Y X).

INDICE LINEAL (Peso/Talla)

Las medidas de centralización para la variable índice LINEAL en la población con excreción de porfirinas normal, dan un valor para la media aritmética y D.E. de 0,38782 +/- 0,085334 kg/cm., con un mínimo en 0'14151 Kg/cm y máximo de 0'73889 Kg/cm (rango = 0,59738); la mediana es de 0,38741 kg/cm, P25 de 0,33529 kg/cm, P75 de 0,44253 kg/cm y Moda de 0,3333 kg/cm; para un tamaño muestral de 1.590 individuos. (tabla XX A y B).

Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XX A).

Para hallar la relación lineal entre dos variables: excreción de porfirinas por orina e Índice lineal, se hace el cálculo del coeficiente de correlación para ambas, resultando que no hay presencia de un nivel de significación entre las variables especificadas, ni el intervalo de confianza para un coeficiente de correlación de $p < 0,05$. Sin embargo, al diferenciar por sexo, en las mujeres hay presencia de un nivel de significación negativo (para $p < 0,05$) y en los hombres hay nivel de significación positivo (para $p < 0,05$). (tabla XX C)

La prueba de comparación de dos medias (primer y último decil) para muestras independientes (CME, primer y último decil) mostró diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los valores de las medias de excreción de porfirinas por orina, luego existe discrepancia entre los valores de las medias de los percentiles primero y último y, por tanto, también los habría de los percentiles intermedios. (tabla XX B).

En resumen: la excreción de porfirinas por orina se incrementa con el aumento Peso/Talla en hombres y disminuye en mujeres.

Las medidas de centralización para la variable índice Lineal en la población con composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina normal (λ máxima < 405,6 nm), dan un valor de media aritmética y D.E. de 0,38979 +/- 0,08452 kg/cm, con un mínimo, moda, máximo y rango de igual valor a variable porfirinuria; la mediana es de 0,38829 kg/cm, P25 de 0,33758 kg/cm y P75 de 0,44509 kg/cm, para un tamaño muestral de 1.391 individuos. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XX D).

Al hallar la correlación entre las dos variables: λ máxima e índice lineal, el resultado es que no hay presencia de un nivel de significación entre las variables especificadas para $p < 0,05$. La prueba de CME (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación previo al no mostrar diferencias significativas entre los valores de λ máximas para los estratos de percentiles, luego no existe discrepancia entre las medias. (tabla XX E y F).

No obstante, al diferenciar por sexo, en las mujeres hay presencia de un nivel de significación positivo (para $p < 0,05$) y en los hombres hay nivel de significación negativo (para $p < 0,05$).

En resumen: la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina en población con λ máxima < 405,6 nm es independiente del aumento Peso/Talla. Sin embargo en las mujeres se incrementa la Uroporfirina con el aumento del Peso/Talla y en los hombres se incrementa la Coproporfirina al aumentar el Peso/Talla.

INDICE DE QUETELET

Las medidas de centralización para la variable índice de Quetelet (kg/cm^2) en la población con excreción de porfirinas por orina normal

(< 210 g/L) dan un valor para la media aritmética y D.E. de 0,15768 +/- 0,066846 kg/cm², con un mínimo de 0,020025 kg/cm² y máximo en 0,54596 kg/cm² (rango = 0,52593); la mediana es de 0,15009 kg/cm², P25 de 0,11242 kg/cm², P75 de 0,19583 kg/cm² y Moda de 0,11111 kg/cm², para un tamaño muestral de 1.590 individuos. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XXI A).

Para hallar la relación lineal entre dos variables: Excreción de Porphirinas e Índice de Quetelet, se hace el Cálculo del Coeficiente de Correlación para ambas, resultando que no hay nivel de significación entre las variables especificadas, ni el intervalo es de confianza para el coeficiente de correlación de $p < 0,05$. (tabla XXI B).

Sin embargo, al diferenciar por sexo, en las mujeres hay presencia de un nivel de significación negativo (para $p < 0,05$) y en los hombres han nivel de significación positivo (para $p < 0,05$). (tabla XXI B).

La prueba de Comparación de dos medias (primer y último decil) para muestras independientes, mostró diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los valores de las medias de excreción de porfirinas, luego existe discrepancia entre los valores de las medias de los percentiles primero y último y, por tanto, también los habría en los percentiles intermedios. (tabla XXI C).

En resumen: la excreción de porfirinas por orina se incrementa con el índice Superficial de Quetelet en hombres y disminuye en mujeres.

Las medidas de centralización para la variable índice de Quetelet en la población con composición cualitativa de la excreción de

porfirinas por orina normal (λ máxima < 405,6 nm) dan un valor de M. y D.E. de 0,15908 +/- 0,066675 kg/cm², con mínimo, máximo, rango y moda de igual valor a variable porfirinuria, mediana de 0,15073 kg/cm², P25 de 0,11396 kg/cm² y P75 de 0,1981 kg/cm², para un tamaño muestral igual a 1.391 individuos. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XXI A y B).

Al hallar la correlación entre las dos variables: λ máxima e índice de Quetelet, el resultado es que no hay presencia de nivel de significación entre las variables especificadas para $p < 0,05$. La prueba de CME (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación previo al no mostrar diferencias significativas entre los valores de las medias de λ máxima para los estratos de percentiles, luego no existe discrepancia entre las medias. (tabla XXI D y E).

Por otra vertiente, al diferenciar por sexo, en las mujeres se ratifica lo expuesto, sin embargo en los hombres hay nivel de significación negativo (para $p < 0,05$). (tabla XXI F).

En resumen: la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina en población con λ máxima normal (< 405,6 nm) es independiente del aumento de la superficie corporal. Sin embargo, en los hombres aumenta la proporción de COPRO excretada al aumentar la superficie corporal.

INDICE DE ROHRER

Las medidas de centralización para la variable índice de Rohrer (kg/cm³) en la población con excreción de porfirinas por orina normal

(< 210 g/L) dan un valor para la M. y D.E. de 0,066773 +/- 0,042473 kg/cm³ con mínimo en 0,0028337 kg/cm³, máximo en 0,4034 kg/cm³ (rango = 0,40057); la mediana es de 0,058146 kg/cm³, P25 de 0,037694, P75 de 0,086661 kg/cm³ y Moda de 0,037037 kg/cm³, para un tamaño muestral de 1.590 individuos. para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XXII A y B).

Para hallar la relación lineal entre dos variables: Excreción de porfirinas e Índice de Rohrer, se hace el cálculo del Coeficiente de Correlación para ambas, resultando que no hay nivel de significación entre las variables especificadas, ni el intervalo es de confianza para el coeficiente de correlación de $p < 0,05$. Por otra vertiente, al diferenciar por sexo, en las mujeres hay presencia de un nivel de significación negativo (para $p < 0,05$) y en los hombres hay nivel de significación positivo (para $p < 0,05$). (tabla XXII C)

La prueba de Comparación de dos medias (primer y último decil) para muestras independientes, tampoco mostró diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los valores de las medias de excreción de porfirinas, luego existe discrepancias entre los valores de las medias de los percentiles primero y último y, por tanto, también los habría en los percentiles intermedios.

En resumen: La excreción de porfirinas por orina se incrementa con el índice volumétrico de Rohrer en hombres y disminuye en mujeres.

Las medidas de centralización para la variable Índice de Rohrer en la población con composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina normal (λ máxima < 405,6 nm) dan un valor M.

y D.E. de $0,06756 \pm 0,04261 \text{ kg/cm}^3$, con mínimo, máximo, rango y moda de igual valor a variable porfirinuria; mediana de $0,058517 \text{ kg/cm}^3$ P25 de $0,038471 \text{ kg/cm}^3$ y P75 de $0,088173 \text{ kg/cm}^3$, para un tamaño muestral igual a 1.391 individuos. Para el test de normalidad hago notar la misma normalidad que para la excreción de porfirinas por orina. (tabla XXII D y E).

Al hallar la correlación entre las dos variables: λ máxima e índice de Rohrer, el resultado es que no hay presencia de nivel de significación entre las variables especificadas para $p < 0,05$. La prueba CME (primer y último decil) para muestras independientes, ratifica el test de correlación previo al no mostrar diferencias significativas entre los valores de las medias de λ máxima para los estratos percentiles, luego no existe discrepancia entre las medias. (tabla XXII F).

Por otra vertiente, al diferenciar por sexo, en las mujeres se ratifica lo expuesto, sin embargo, en los hombres hay nivel de significación negativo (para $p < 0,05$). (tabla XXII F).

En resumen: la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina en población con λ máxima normal ($< 405,6 \text{ nm}$) es independiente del aumento del volumen corporal. Sin embargo en los hombres se incrementa la proporción de COPRO excretada al aumentar el volumen corporal.

MUJERES: MENSTRUACION (Gráficos 8 y 9).

Porque las mujeres tienen y relacionan sus ciclos menstruales con ataques múltiples de porfiria, se preguntó en el cuestionario sobre la presencia de la menstruación. En otro screening (238) el 43% reconocían

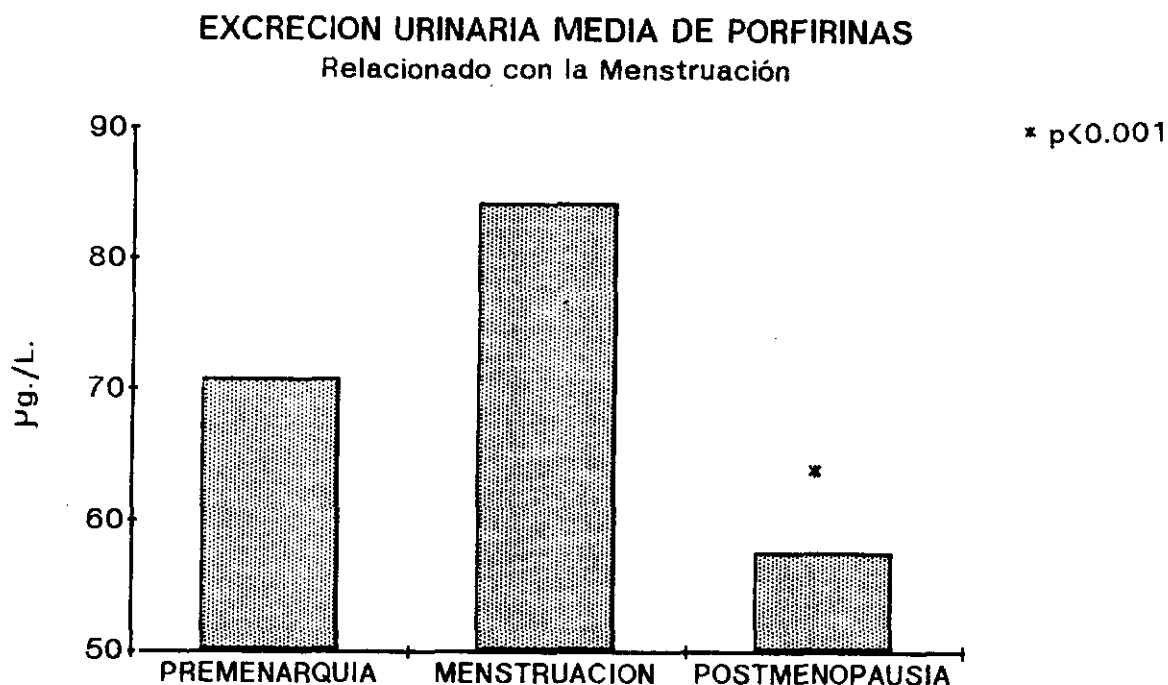
tener ciclos menstruales, en el rango de 10 a 50 años, con media de 32 años, el 25% como premenarquia, entre 5 y 30 años de rango y media de 10 años; el 30% fueron menopausicas de edades comprendidas entre 35 y 65 años y media de 50 años; los tres grupos no difieren mucho y en opinión de With (238) no se relaciona con la porfiria en el primero y tercer grupos (premenárquicas y menopáusicas, respectivamente).

La PIA como enfermedad clínicamente manifiesta es más común entre las mujeres, especialmente en el período en que coincide la menstruación, siendo la exacerbación perimenstrual síntoma muy frecuente cuando los ciclos son regulares (256); durante la fase luteínica del ciclo los niveles de progesterona son máximos, y la progesterona incrementa el catabolismo del Hemo; la progesterona sintética también ha sido causa inductora de Porphiria (257).

La influencia de la variable ciclo estrogénico en mujeres sobre la excreción de porfirinas por orina, es estudiada utilizando el factor menstruación en tres categorías: Premenárquicas (107 casos, 13,52%), Menstruantes (469 casos, 59,29%) y Postmenopáusicas (215 casos, 27,18%). (Gráfico 8).

En la Tabla XXIII A y B, se muestran las medias estimadas de excreción de porfirinas por orina, en los colectivos referidos. El análisis de la varianza para un factor (ANOVA 1) da resultados con nivel significativo para $p < 0,001$, luego existen discrepancias en las medias de los grupos, utilizando el Análisis de Comparaciones múltiples de Newman-Keuls (N-K), ratificamos las diferencias significativas entre los grupos, para $p < 0,01$.

Gráfico 8.

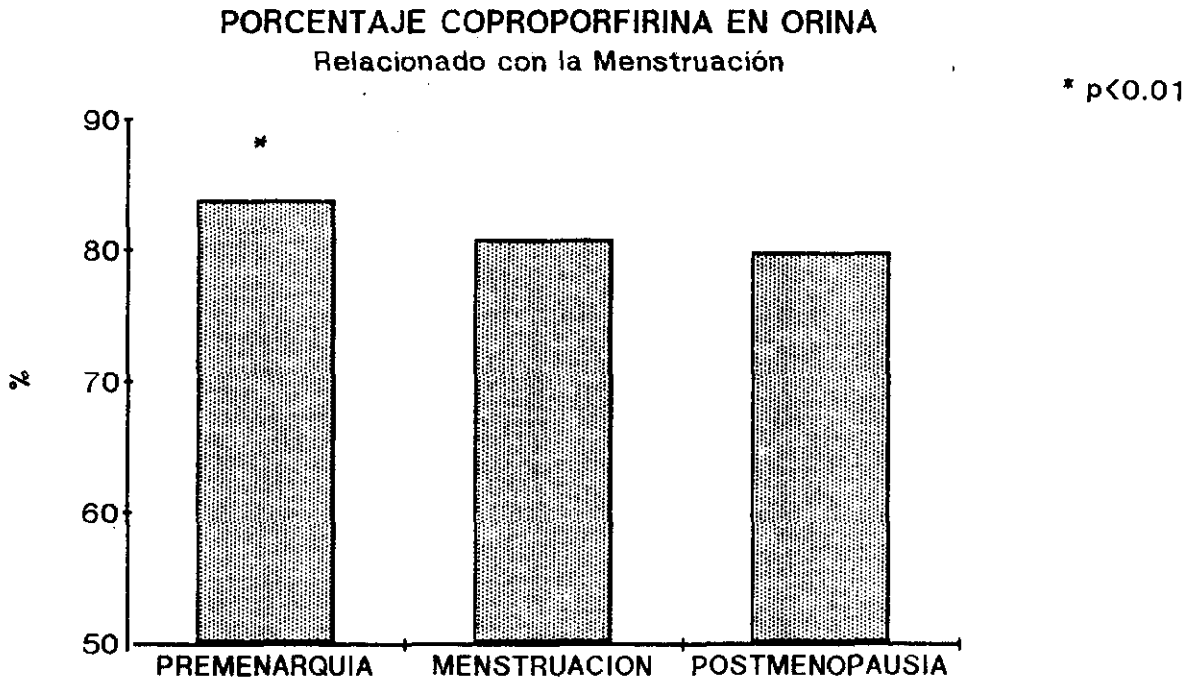


En resumen: la excreción de porfirinas en mujeres depende de la presencia de los ciclos estrogénicos, las mujeres que cumplen con ciclos estrogénicos hormonales son las que tienen mayor excreción de porfirinas; por otra vertiente el colectivo de Postmenopáusicas es el que tiene menor excreción de porfirinas por orina.

La influencia de la variable ciclo estrogénico en mujeres sobre la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina, es decir la determinación de la λ máxima (variable máximo, para λ máxima $< 405,6$ nm) del espectro del espécimen recolectado, es estudiado utilizando el factor menstruación en las mismas categorías

previas (Tabla XIII). La ANOVA 1 da como resultado diferencias significativas entre las medias, para $p < 0,01$, utilizando el Análisis de Newman-Keuls (N-K) las diferencias no son significativas entre los grupos de mujeres Postmenopáusicas y Menstruantes. (tabla XXIII C y D). (Gráfico 9).

Gráfico 9.



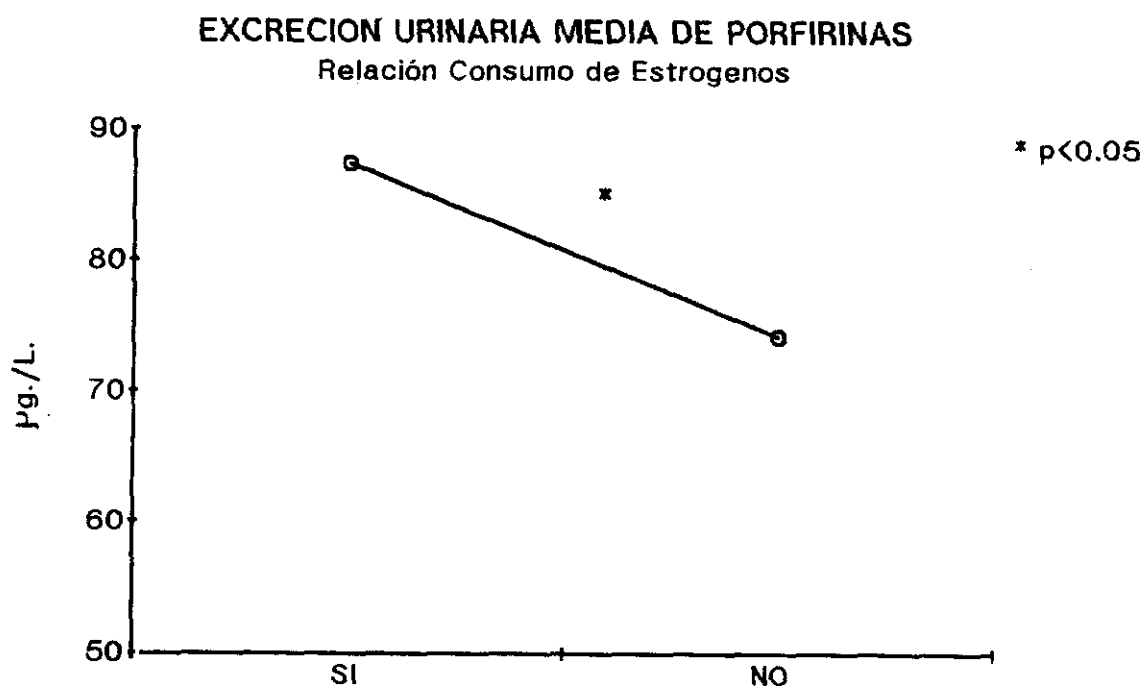
En resumen: son el colectivo de mujeres premenárrquicas las que muestran mayor excreción porcentual de Coproporfirina por orina; por otra vertiente las mujeres que menstruan y postmenopáusicas son en todo iguales y tienen las mismas medias de porcentajes de URO y COPRO excretadas.

ESTROGENOS (Gráfico 10 y 11).

En los casos de PCT en mujeres es muy frecuente encontrar el antecedente de tratamiento previo con estrógenos (253, 254); esta asociación peculiar se ha observado también en pacientes con Neoplasia de próstata que no referían ningún otro factor desencadenante posible que el tratamiento hormonal concomitante. El papel inductor en la PCT de los estrógenos es, hoy día, unánimemente aceptado, sin embargo, su mecanismo etiopatogénico permanece oscuro; el estudio en mujeres sanas en tratamiento con anticonceptivos orales demuestra discretas elevaciones en la excreción porfirínica y la aparición en el suero de una sustancia inductora de la porfirinosíntesis que se encuentra también en el plasma de algunos sujetos con PCT sintomática. Para Kushner y cols. (258) el mecanismo fisiopatológico de los estrógenos radicaría en su acción inhibitoria sobre la actividad de la URO-D, de acuerdo con un estudio que realizaron en pacientes y en sujetos sanos; en este estudio la actividad de esta enzima, en los eritrocitos, se encontraba disminuida en pacientes con Cáncer de Próstata tratados con estrógenos y en el sexo femenino; posteriores estudios pretenderían confirmar las diferencias de la actividad enzimática por razón del sexo, el hecho de que los pacientes con neoplasia maligna tratados con estrógenos no muestren cambios en la excreción porfírica sugeriría que los estrógenos sólo serían capaces de provocar la enfermedad cuando ésta ya existiese con anterioridad (161, 167, 259); el ALA-S hepática aumenta su actividad en aquellos varones que les es administrado estilbestrol por padecer carcinoma de próstata (135); en el hiperestronismo que coexiste con el Síndrome de Klinefelter también se podría dar una forma de PCT adquirida (125, 260). Las PAI, PV y HCP comparten todo un universo de factores de sus fases de activación, entre ellos también se encuentran los esteroides usados como anticonceptivos (118, 119, 118, 261).

La distribución de frecuencias en el screening de mujeres que reconocen tomar estrógenos anticonceptivos orales es de 54 casos (6,77%). La influencia de esta variable sobre la excreción de porfirinas por orina, es estudiada utilizando la comparación de dos medias para muestras independientes (C.M.E.), resultando diferencias significativas entre las medias para $p < 0,05$, luego existen discrepancias entre los dos colectivos. (tabla XXIV A). (Gráfico 10).

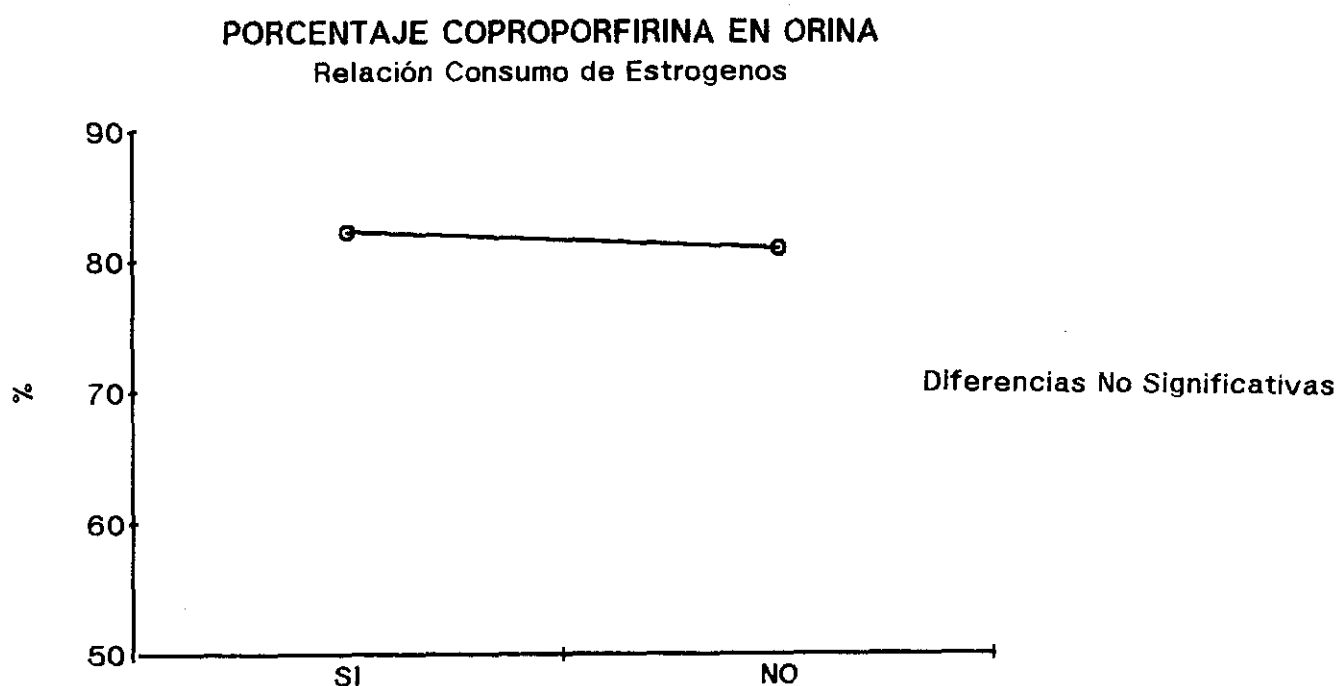
Gráfico 10



En resumen: las mujeres que reconocen tomar estrógenos anticonceptivos tienen mayor excreción de porfirinas por orina.

Por otro lado, la influencia de esta variable sobre la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina (λ máxima < 405,6 n.m.), es estudiada por el test de CME, dando como resultado que no hay diferencias significativas entre ambos colectivos. (tabla XXIV B). (Gráfico 11).

Gráfico 11.



En resumen: el consumo de estrógenos orales no varía la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina.

EMBARAZO

El embarazo es un estado asociado a una gran producción de estrógenos y se conocen casos en los que se ha agravado y/o precipitado una PCT (122 al 124) también los ataques de porfiria aguda, PV o HCP, han sido precipitados por el embarazo (120); sin embargo las mujeres con PIA suelen desarrollar un buen embarazo, a pesar de la elevación masiva de la concentración de esteroides sexuales circulantes y sólo es excepcional la indicación de un aborto terapéutico, en orden a preservar la vida de la madre, al tener un deterioro clínico profundo (262); la excreción urinaria de ALA, PBG y Coproporfirina se encuentra elevada en el último mes del embarazo y todos los parámetros se normalizan en el transcurso de dos meses tras el postparto (263). No se conoce el mecanismo exacto que explique el buen desarrollo de los embarazos.

He tenido en cuenta, particularmente, el grupo de mujeres embarazadas pertenecientes al screening (n=4,05%) las que, en esencia, son portadoras de una hiperestrogenia fisiológica. Los cálculos indican que las mujeres embarazadas tienen una media de excreción de porfirinas de $93 \pm 43,5$ g/L y un máximo de $404,65 \pm 0,25$ nm, (Tabla XXXI) superior e inferior significativamente a los conseguidos para el resto de mujeres en el estudio general, para $p < 0,001$, al test de Contraste de Medias (Tabla XXX B y XXXI H).

En resumen: el estado de gestación produce en la mujer un aumento de la excreción de porfirinas por orina, con predominio de porcentaje de Coproporfirina; este resultado tendría la limitación del escaso número de casos encontrados.

GLUCEMIA (Gráfico 12 a 13).

La relación existente entre los hidratos de carbono y la biosíntesis de porfirinas descrita por Rose y Cols., se denomina efecto glucosa; es conocido que el ayuno (hipoglucemia) puede desencadenar crisis de porfiria aguda en pacientes portadores de defecto genético (264), mientras que la sobrecarga de hidratos de carbono es una de las medidas recomendadas para el tratamiento de estas situaciones (265); este efecto glucosa parece debido al efecto represor de la hexosa sobre la ALA-S, o bien al aumento de glucuronización que favorece la inactivación de sustancias inductoras de la porfirinosíntesis (e.g. esteroides).

La expresividad clínica de la PCT depende, entre otras enfermedades, de la intolerancia a la glucosa, lo cual es particularmente más frecuente entre los porfíricos con crisis asociada (97).

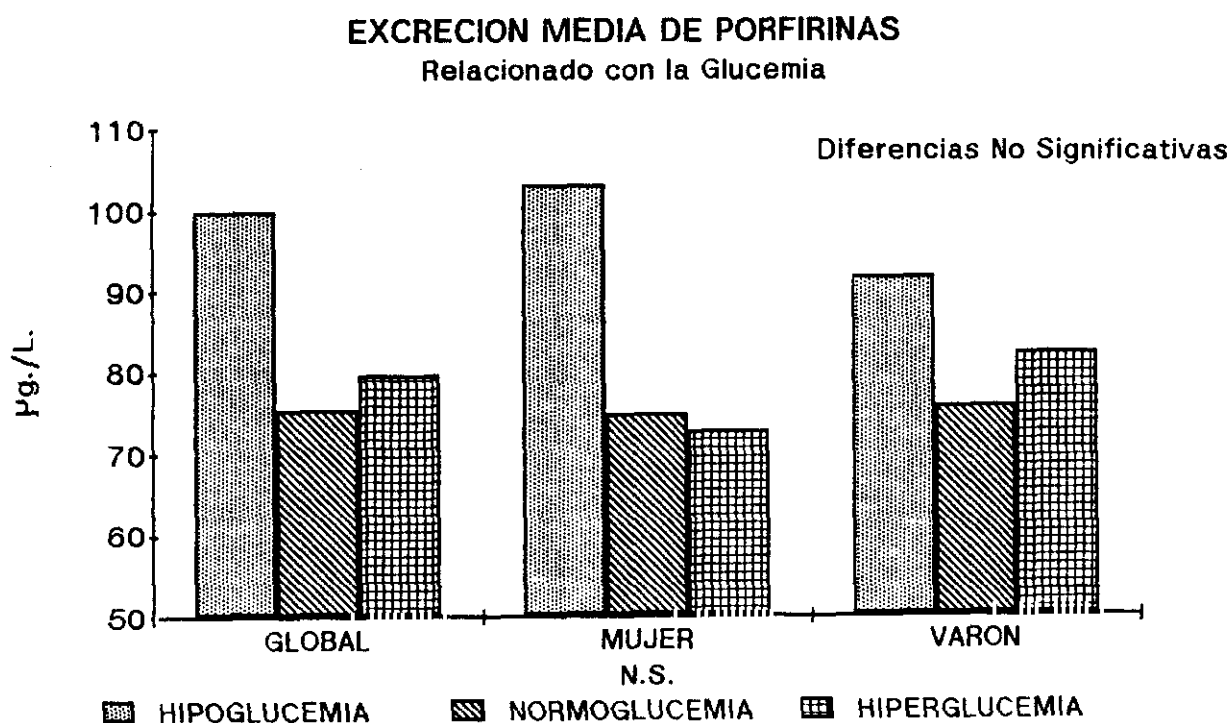
En la población original del screening, sobre la que se estudió la excreción total de porfirinas, la variable cuantitativa glucosa presenta una media de $93,33 \pm 17,61$ mg/100 ml, para un mínimo en 54 mg/100 ml y máximo de 310 mg/100 ml; mediana en 91 mg/100 ml, P25 de 84 mg/100 ml, P75 de 98 mg/100 ml y moda igual a 90 mg/100 ml, para $p < 0,05$; el tamaño de la muestra es de 1.590 pacientes. (Tabla XXV A, B, I y J).

Los sujetos analizados fueron divididos en grupos, referidos al límite de normalidad de glucemia del Laboratorio Central del Hospital Clínico de San Carlos, el cual está establecido en mayor de 70 mg/dl y menor de 110 mg/dl. (Tabla XXV C).

El grupo de individuos hipoglucémicos es de 14 (0,88%), el de Normoglucémicos es de 1.448 (91,06%) y el de Hiperglucémicos es de 128 (8,06%).

Haciendo el Análisis de la Varianza (ANOVA) para un factor: Glucemia, las diferencias en la excreción de porfirinas urinarias son significativas, luego existe discrepancia en las medias de los grupos; sin embargo como la zona de probabilidad está en el borde, ya que la probabilidad es de 0,0489, con diferencias casi significativas, aceptamos que no hay el nivel de significación suficiente entre los grupos dentro de los límites que nos da el test de Newman-Keuls (N-K). (Tabla XXV D). (Gráfico 12).

Gráfico 12.



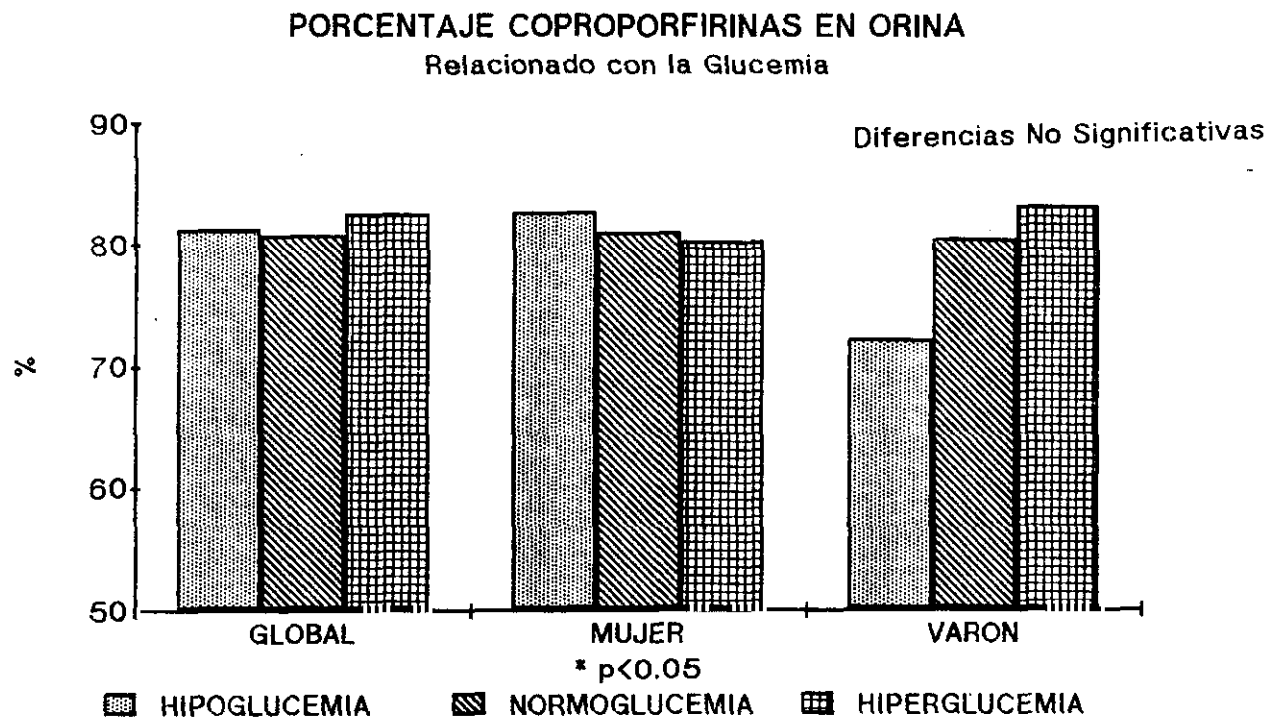
En resumen: las personas Hipo, Normo e Hiperglucémicas excretan la misma cantidad de porfirinas por orina, o sea, la presencia de variaciones de la normalidad en la glucemia, no varía la cantidad de porfirinas excretadas por orina.

La población original sobre la que es estudiada la composición cualitativa de la excreción de porfirinas por orina (λ máxima < 405,6 nm) y el factor glucosa, está compuesta por 1.392 especímenes recolectados, con Media y D.E. de 93,73 +/- 17,46 mg/dl, Mediana en 91 mg/dl, P25 de 85 mg/dl; P72 de 99 mg/dl y moda igual a 99 mg/dl. El grupo de pacientes hipoglucémicos es de 12 (0,86%), el de Normoglucémicos es de 1.259 (90,45%) y el de Hiperglucémicos es de 121 (8,69%). De la población original he restado un paciente con hipoglucemia de valor equivocada. (Tabla XXV E y F).

Haciendo el ANOVA 1, sale significativo para $p < 0,1$, luego existe discrepancia en las medias de los grupos, utilizando el test de Newman-Kleus N-K encontramos, no obstante, que son compatibles los grupos de hipoglucémicos con los normales y los hiperglucémicos, siendo divergentes los normales con los hiperglucémicos, ya que tienen diferencias significativas para $p < 0,05$. (Tabla XXV G y H).

En resumen: los individuos con hiperglucemia tienen mayor porcentaje de coproporfirina que la población con glucemia normal. (Gráfico 13).

Gráfico 13.



MEDICAMENTOS (Gráficos 14 y 15).

La lista de fármacos que modifican el metabolismo de las porfirinas y alteran la biosíntesis del hemo es extensa (Tabla XXVI). La respuesta a estas modificaciones son tomadas en cuenta al determinar del total de especímenes analizados, aquellos que reconocían estar en el momento del screening bajo los efectos de algún tipo de fármaco (n=128, 8.08%; mujeres=75,78% y hombres=24,22%).

Para la PIA, el consumo de medicamentos ocuparía el tercer puesto como factor inductor de ataques agudos (266 al 269), y estos mismos factores favorecen la activación de la PV y CHP (271 al 276) o su exacerbación; el curso clínico de la PCT también está influenciado por el tratamiento medicamentoso. Por eso los screening de porfirinogeneidad para medicamentos son realizados en animales de experimentación que mimetizan a estas porfirias (107).

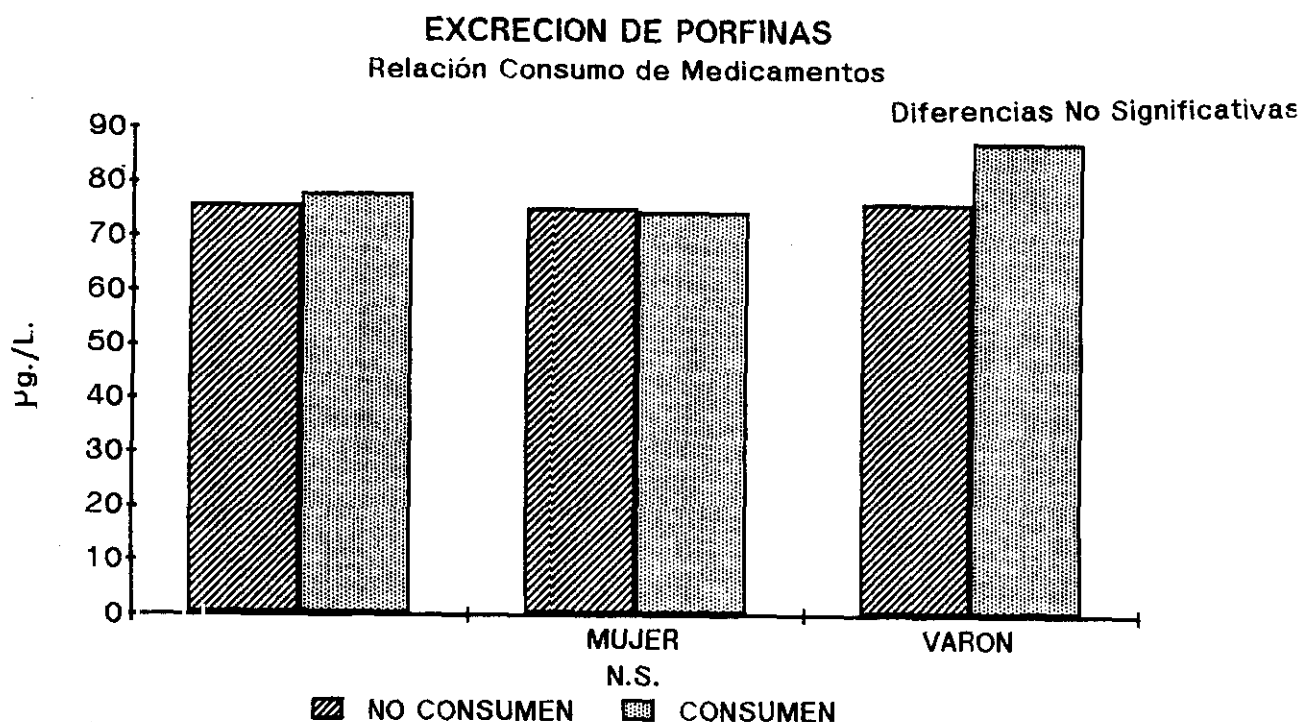
Tabla XXVI

**Medicamentos considerados inseguros para los
pacientes afectados de porfirias agudas y mixtas.**

Alcuronio	Clorambucilo?	Fenacetina	Mepirizol
Alil-metilbenzamida	Cloranfenicol	Fenazona	Mepivacaina
Alfaxalona	Clordiazepóxido	Fenelzina	Meprobamato
Alprazolam	Clorfentermina	Fenilbutazona?	Mercaptopurina
Aluminio?	Cloroformo	Fenilhidrazina	Mercurio
Aminoglutetimida	Clormezanona	Fenfluramina	Mesantoina (Mefenitoina)
Aminofilina	Clorpropamida	Fenitoina	Mestranol
Amidopirina	Cloroxazona	Fenobarbital	Metanfetamina
(Aminofenazona)	Cocaína?	Fenofibrato	Metenolona
Amitriptilina?	Colistina	Fenoxibenzamina	Metildopa
Andrógenos?	Cotrimoxazol	Fensuximida	Metilsulfonal
Anfetaminas?	Danazol	Fentermina	Metiprilona
Anticonceptivos orales	Dapsona	Flucloxacilina?	Metirapona
Amilobarbitona	Dextropopoxifeno	Flufenámico, ácido	Metisergida
(Amobarbital)	Diazepam?	Flunarizina	Metoclopramida?
Amiodarona	Diclofenaco	Flunitrazepam	Metohexitona
Antipirina (Fenazona)	Dicloralfenazona	Flurazepam	Metoina (Mefenitoina)
Apronalida	Didrogestrona?	Fluoroxeno	Metosuximida
Astemizol	Dietilpropión	Furosemida?	Metotrexato
Auranofina	(Anfepramona)	Glimidina	Metoxifluorano
Aurotiomalato sódico	Difenhidramina?	Glutetimida	Metronidazol
Azapropazona	Dihidralazina	Gramicidina	Miconazol
Barbitúricos	Dihidroergotamina	Griseofulvina	Minoxidil
Bemegrida	Diltiazem	Guaifenesina	Nalidixico, ácido
Bendrofluazida	Dimenhidrinato	Halotano	Nifedipino
Benoxaprofen	Dipirona (Metamizol)	Hidantoinas	Niquetamida
Bepridil	Dixirazina	Hidralazina	Nitrazepam
Benzbromarona	Doxiciclina	Hidroclorotiazida?	Nitrofurantoina?
Benziltiouracilo	Drostanolona	Hidroxyzina	Noretinodrel
Bromocriptina	Drotaverina	Hioscina, butilbromuro	Nortriptilina?
Busulfano	Enflurano	Imipramina	Novobiocina
Carbamazepina	Ergotamínicos	Ipromiazida	Orfenadrina
Carbromal	Eritromicina?	Isometepteno	Oxanamida
Carisoprodol	Espironolactona	Isoniazida?	Oxazepam?
Captopril	Estanozolol	Isopropilantipirina	Oxazolidinodionas
Cefalosporinas	Estrógenos	Isopropil meprobamato	Oxibato sódico?
Ciclofosfamida	Etamsilato	Lignocaina (Lidocaina)	(Gamma-hidroxibutirato sódico)
Cicloserina	Etanol	Lisurida, maleato	Oxicodona
Ciclosporina	Etclorvinol	Lofepamina	Oxifenbutazona
Cimetidina	Etinamato	Loprazolam	Oximetazolina
Cinarizina	Etionamida	Loxapina	Oximetolona
Clemastina	Etosuximida	Maprotilina?	Oxitetraciclina
Clobazam?	Etotoina	Mazindol	Parametadiona
Clomipramina	Etidocaina	Mefenámico, ácido?	Pargilina
Clonazepam?	Etinilestradiol	Mefenesina	Pentazocina
Clonidina	Etomidato	Megestrol, acetato	Tiopental
Pentilenotetrazol	Prilocaina?	Sulfinpirazona	Tioridazina
(Pentetrazol)	Primidona	Sulfonal	Tolazamida
Pentoxifilina	Probenecida	Sulfonamidas	Tolbutamida
Perhexilina	Progesterona	Sulfonilureas	Tranilcipromina
Pipebuzona	Prometazina	Sulpirida	Trazodona
Pipemídico, ácido	Propanidid?	Sultiamo	Trimetadiona
Pirazinamida	Propoxifeno?	Sultoprida	Trimetoprima
Pirazolonas	Rifampicina	Tamoxifeno	Trimipramina?
Piritramida	Succinimidas	Teofilina	Troxidona
Piroxicam	Sulfacetamida	Terfenadina	Valproato sódico?
Pirrocaina	Sulfadimidina	Tetraciclina	Valpromida
Pivampicilina	Sulfadoxina?	Tetrazepam	Verapamilo
Prazepam	Sulfametoxazol	Tilidato	Viloxazina
Prenilamina	Sulfasalazina	Tinidazol	

La influencia del consumo de medicamentos sobre la excreción de porfirinas por orina es estudiada utilizando la prueba Comparación de dos Medias para muestras independientes (C.M.E.), dando como resultado que no hay diferencias significativas entre las medias, luego no existen discrepancias entre los dos colectivos. (Tabla XXVII A). (Gráfico 14).

Gráfico 14.



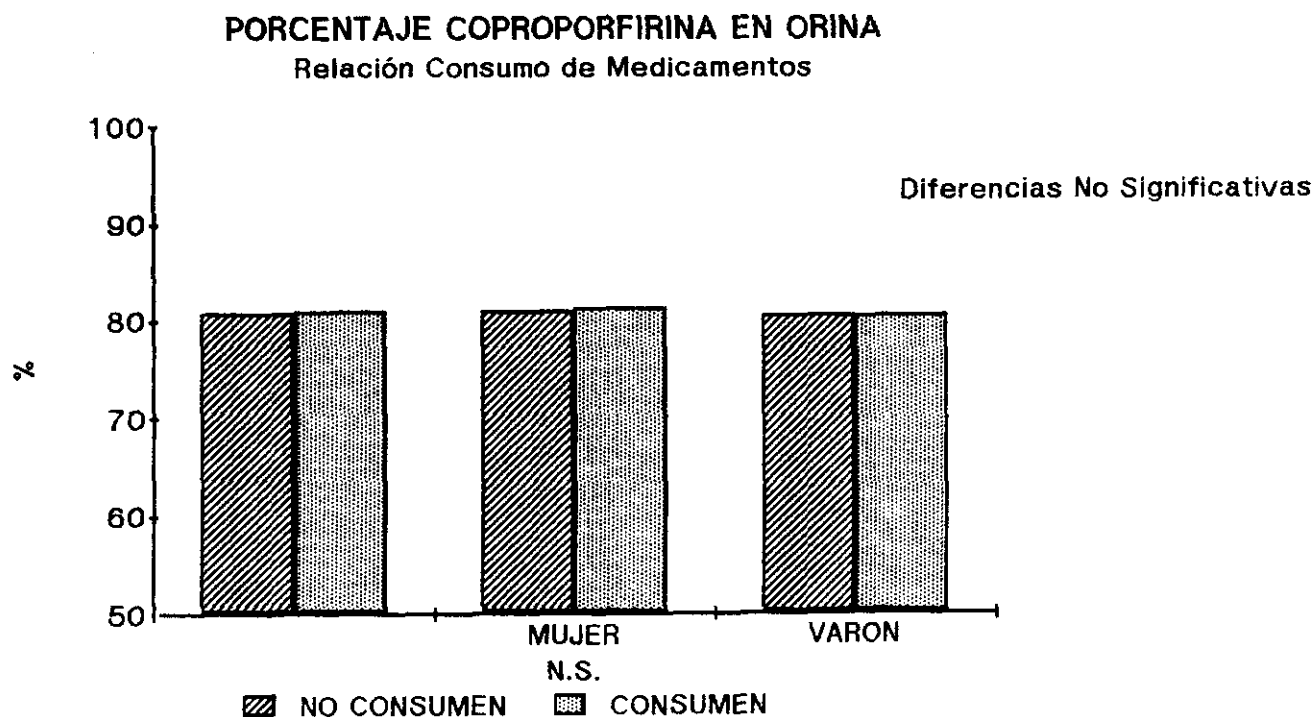
Al realizar el Análisis de la Varianza (ANOVA) de la excreción de porfirinas por orina para dos factores: Medicamentos consumidos y sexo, tampoco se encuentran niveles de significación para la interacción de ambos factores sobre la excreción de porfirinas por orina en el colectivo de personas que reconocen tomar medicamentos en el momento de screening. (Tabla XXVII B y C).

En resumen: en nuestra casuística el consumo de medicamentos no influye sobre la cantidad de porfirinas urinarias excretadas.

La influencia del consumo de medicamentos sobre la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina, es decir, la determinación de la λ máxima (en el colectivo con λ máxima < 405,6 nm), es estudiado por la prueba C.M.E., dando como resultado que no hay diferencias significativas y por tanto no existen discrepancias entre los dos colectivos. En la prueba del ANOVA 2, para medicamentos consumidos y sexo, tampoco son encontrados niveles de significación en la interacción de ambos factores. (Tabla XXVIII A, B y C).

En resumen: el consumo de medicamentos no influye sobre la composición cualitativa de las porfirinas urinarias detectadas. (Gráfico 15).

Gráfico 15.



ANTECEDENTES PERSONALES: DIAGNOSTICOS PREVIOS

La amplitud del criterio de inclusión dio lugar a la emisión de múltiples diagnósticos (más de 30 diferentes) que con fines prácticos y estadísticos fueron resumidos en diferentes grupos que tuviesen relación demostrada con la porfiria, o que por su frecuencia en el screening pudieran beneficiarse de la utilización de este estudio (Tabla XXXI).

Entre los antecedentes personales de los pacientes de PCT vistos en esta Unidad de Porfirias, se dan un 10% de tuberculosis pulmonar y luego, un 5% de paludismo y un 9% de episodio icterico agudo, salvo en el caso de infección por *plasmodium falciparum*, el resto de datos son similares a los de otros autores (236, 123); la PCT ha sido también observada asociada a lupus eritematoso sistémico, y con otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide, si bien la fisiopatología de esta observación es desconocida hasta el momento; otros diagnósticos se han relacionado con la PCT pero su relación con la etiología de la enfermedad es desconocida, estos son los casos de la enfermedad de Wilson (270), tumores y reticulosis (277 al 282), talasemia (284), hemofilia (283) y algunos casos de SIDA (285, 286).

En los capítulos Porfirinopatías y Porfirias, incluyendo el de PCT y en Porfirinurias Secundarias, se puede encontrar una relación más extensa de enfermedades que están relacionadas con la Porfiria.

Tabla XXXI: Excreción cuantitativa y cualitativa de porfirinas en relación con los diversos diagnóstico referidos.

				<u>Porfirinas</u>		<u>λ máx Ex</u>	
	V %	M %	N	media $\mu\text{g/L}$	DE $\mu\text{g/L}$	media nm	DE nm
Embarazos	-	100	4	93	43.5	404.65	0.25
Enfermedad mental	29	71	8	100.7	45.8	404.7	0.21
Histerectomía	-	100	6	71.66	24.61	404.91	0.53
Diabetes gestacional	-	100	3	79.66	19.85	404.8	0.6
Hepatopatía	55.5	44.5	9	64.56	35.52	404.73	0.43
Hiperlipemia	66.6	33.4	15	58	41.49	404.8	0.32
Arterioes- clerosis	35.7	64.3	14	68.71	46.32	405	0.3
HTA	45.2	54.8	62	76.8	49.5	404.87	0.39
Cardiopatía	55.5	44.5	9	78	41.9	404.84	0.37
Otros	42.1	57.9	43	67.52	51.3	404.68	0.34

V: Varón

M: Mujer

N: Número de pacientes diagnosticados

DE: Desviación estándar

HEPATOPATIA

Kodama y col. (290) observaron que la extensión del daño hepático es parte fisiopatológica de la alteración en la excreción porfirínica (en el hígado cirrótico hay variaciones en ALAS-S y ALAS-D); la elevada prevalencia de la infección por virus de la hepatitis B, pudiera ser también un factor desencadenante o cuando menos agravante de la hepatopatía (287 al 289) en los enfermos con PCT; la hepatitis Viral tipo A también ha sido observada en estos enfermos, aunque su relación fisiopatológica, cuando menos, es incierta (291).

En la PCT podemos encontrar todo el arco completo de alteraciones hepáticas en sus diferentes estadios evolutivos (101 al 103, 291, 293). Sin embargo, la evolución al hepatoma no dependería solamente de la hepatopatía (302, 303). La severidad de la hepatopatía dependería de la edad y/o muy probablemente de la presencia de una hepatopatía subyacente más que a la alteración del metabolismo porfírico (294 al 298).

El colectivo que reconoce ser hepatópata de este screening (Tabla XXXI) presentó una excreción de porfirinas menor, y con nivel de significación, a la media general; y un valor de λ máxima que indica que la excreción es tendente a tener mayor proporción de COPRO. (Tabla XXX C y G).

DIABETES

La diabetes está reconocida como factor desencadenante de la PCT sintomática; ya en 1979 así fue considerada dentro de la clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus por el National

Diabetes Data Group (299). De forma más clara que la propia Diabetes Mellitus, la intolerancia a la glucosa es un hallazgo frecuente entre los grupos porfíricos estudiados, la quinta parte de ellos lo son (97). Los estados de insulínresistencia o hiperinsulinemia (300), aunque su significación etiológica es, cuando menos, desconocida hasta el momento actual (301).

Este screening incluye 33 individuos con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus; de ellos, sólo uno (3,03%) es insulín dependiente para el que la porfirina se estimó en 325 g/L., muy superior al límite superior de la normalidad, estimado en 210 g/L., lo que es resultado de la media general al separar los dos diagnosticados de PCT. La distribución de frecuencias de Diabéticos es de 32 pacientes (2,01%), 23 son hombres (71,87%) y 9 son mujeres (28,13%); la influencia de la Diabetes sobre la excreción de porfirinas por orina es estudiada utilizando la prueba de Comparación de dos medias para muestras independientes (C.M.E.), dando como resultado que no hay diferencias significativas entre las medias, luego no existen discrepancias entre los dos colectivos. (Tabla XXIX A).

Al realizar el Análisis de la Varianza (ANOVA) de la excreción de porfirinas por orina para dos factores: Diabetes y sexo, tampoco se encuentran niveles de significación para la interacción de ambos factores sobre la excreción de porfirinas en el colectivo de personas que reconocen padecer de diabetes. (Tabla XXIX B y C).

En resumen: los individuos que reconocen Diabetes excretan igual cantidad de porfirinas por orina que la población general.

La influencia de diabetes sobre la composición cualitativa de las porfirinas excretadas por orina, es decir, de la determinación de la λ

máxima (en el colectivo con λ máxima $< 405,6$ nm), es estudiado por la prueba C.M.E., dando como resultado que no hay diferencias significativas y, por tanto, no existe discrepancia entre los dos colectivos. En la prueba del ANOVA 2, para diabetes y sexo, tampoco son encontrados niveles de significación en la interacción de ambos factores. (Tabla XXIX D, E y F).

En resumen: los pacientes que reconocen Diabetes tienen igual composición cualitativa de las porfirinas excretadas que la población general.

OTROS DIAGNOSTICOS

La Tabla XXXI muestra los resultados obtenidos para los distintos diagnósticos presentes en el screening; muestran diferencias significativas mayores de la media general (para $p < 0,05$) en la medida de las Porfirinas Totales excretadas por orina aquellos pacientes que reconocían enfermedad mental, y menor (para $p < 0,05$) las mujeres con Histerectomía, Hepatópatas, Hiperlipemia, Arterioesclerosis, Hipertensión Arterial, Diabetes y Otros Diagnósticos. En relación a la producción Uro/Copro, presentan un máximo con significación mayor a lo normal (para $p < 0,01$), las mujeres con histerectomía y los que reconocen Arterioesclerosis, y menor (para $p < 0,01$) los que reconocen Enfermedad Mental, Diabetes Gestacional, Hepatópatas, Hiperlipemia, Cardiópatas y Otros Diagnósticos; los sujetos con Diabetes no obtienen diferencias significativas. (Tablas XXX A a K).

V CONCLUSIONES

- A) Mediante la aplicación de un sencillo y rápido micrométodo de análisis cuanti y cualitativo de las porfirinurias urinarias sobre un colectivo de 1.624 individuos empadronados en tres distritos municipales de Madrid, se ha detectado la existencia confirmada de dos pacientes afectos de Porfiria Cutánea Tarda. Por tanto, la prevalencia de dicha enfermedad se estima en, al menos 1/812 habitantes. Si se considera únicamente el sexo masculino, tal prevalencia es de 1/405,5.
- B) Entre los 1.622 individuos restantes, se constató porfirinuria patológica (> 210 mcg/L), a expensas de la fracción coproporfirina, en 32 casos. No se procedió a analizar el origen de tal coproporfirinuria, por escapar de los objetivos del presente trabajo.
- C) Depurada la serie, se procedió a estudiar la posible influencia de diversos factores sobre la excreción de porfirinas urinarias en el restante colectivo de individuos presuntamente normales. (n = 1.590).
- 1.- la porfirinuria total media fué de 76 mcg/L (D.E. 41 mcg/L) (mediana 70 mcg/L). El límite superior de la normalidad se estableció en 199,9 mcg/L.
 - 2.- el reparto porcentual de fracciones copro y uroporfirina se calculó en función del análisis de la lambda máxima del espectro de excitación. Se obtuvieron los valores medios siguientes:

Coproporfirina:	81%
Uroporfirina:	19%

- 3.- Los 793 varones y las 797 mujeres evidenciaron una similar excreción cuanti y cualitativa de porfirinas. Sin embargo, al tener también en cuenta el factor edad, se aprecia una porfirinuria significativamente creciente en los varones, mientras que en las mujeres dicho parámetro se incrementa en el período de edad comprendido entre los 16 y 45 años consecuentemente, para descender en edad más tardía. La porfirinuria es significativamente superior en las mujeres respecto a los varones en los grupos de edad de 5 a 15 años y de 16 a 45 años, mientras que por el contrario, en edades superiores a los 46 años son los varones los que muestran una superior porfirinuria. La correlación porfirinuria-edad fué significativa, pero muy débil, en los varones ($r = +0,23$).

La eliminación cualitativa (porcentaje de fracciones copro y uroporfirina) no varió en función de la edad en el colectivo global. No obstante, el comportamiento de tal distribución porcentuales de fracciones fué significativamente distinto en ambos sexos. En edades jóvenes, las mujeres presentan una superior excreción porcentual de coproporfirina (y por tanto menor de uroporfirina) que los varones, mientras que por encima de los 35 años de edad tal distribución porcentual se invierte.

- 4.- Los abstemios evidenciaron una menor porfirinuria que los que reconocieron beber alcohol. No obstante, sólo en el colectivo de los varones se pudo constatar una significativa, aunque muy débil, correlación positiva entre porfirinas y gramos de alcohol consumidos semanalmente.

- 5.- Las 52 mujeres que tomaban anticonceptivos orales exhibieron una porfirinuria superior, que el resto de las 739 mujeres, sin que tal terapia estrogénica influyese sobre la composición porcentual de fracciones copro o uroporfirina.
- 6.- No apreciamos interdependencias valorables, entre la porfirinuria y los diversos índices de definición morfológica, talla o peso.

Tabla XI A: λ máxima de excitación: Media Global y Percentiles.

ESTADISTICA BASICA

Variable: MAXIMO1 Transf.:

Condición:

Media: 404.822 Desv. Típ: 0.31981 Tamaño: 1391

Mínimo: 404 Máximo: 405.5 Rango: 1.5

Coef. Var: 0.079 Err. est. media: 0.0085749

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 404.8052 , 404.8388

BAS MAXIMO1

1 NOMBRE T

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: MAXIMO1

Condición:

Moda: 404.8 Frecuencia: 311 Tamaño: 1391

Percen. 5: 404.4 Percen. 10: 404.4 Percen. 25: 404.8

Percen. 95: 405.4 Percen. 90: 405.2 Percen. 75: 405

Percen. 50: 404.8

PER MAXIMO1

1 NOMBRE T

Tabla XI B: λ máxima de excitación: Ajuste a la Normal

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV						
VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
MAXIMO1	404.822	0.3198	0.0085746	404	405.5	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 (p < 0.1) 0.036465 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.14261

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR MAXIMO1

1 NOMBRE T

Tabla XIV A: Cuantificación de la excreción de porfirinas urinarias, en g./L.: Media General y Ajuste a la Normalidad.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PORFIRINUR	75.8809	41.3427	1.0368	0.1	209	1590

Diferencia máx. teórica: 0.030596 (p < 0.1) 0.034107 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.079568

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR PORFIRINUR

15 ANTICONCEP C

ESTADISTICA BASICA

Variable: PORFIRINUR Transf.:

Condición:

Media: 75.8809 Desv. Típ: 41.3427 Tamaño: 1590

Mínimo: 0.1 Máximo: 209 Rango: 208.9

Coef. Var: 54.4836 Err. est. media: 1.0368

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 73.8487 , 77.913

BAS PORFIRINUR

15 ANTICONCEP C

**Tabla XIV B: Cuantificación de la excreción de porfirinas urina-
rias, en g./L.: Media por Percentiles y Moda.**

Variable: PORFIRINUR
Condición: CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Moda:	63	Frecuencia:	48	Tamaño:	1590
Percen. 5:	18	Percen. 10:	27	Percen. 25:	46
Percen. 95:	157	Percen. 90:	135	Percen. 75:	99
Percen. 50:	70				

PER PORFIRINUR

Tabla XV: Comparación de excreción de porfirias urinarias, en g./L. y, porcentaje excretado en URO y COPRO, expresado por λ máxima, en n.m.: Correlación y Comparación de Medias.

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
 PORFIRINUR Transf.:

MAXIMO1<404.5

Media: 84.2488 Desv. Típ: 41.7526 Err. est.: 2.8344 Tam.: 217

PORFIRINUR Transf.:

MAXIMO1>405.1

Media: 72.1661 Desv. Típ: 34.6181 Err. est.: 2.0155 Tam.: 295

Diferencia: 12.0827 Err. est: 3.4779 t : 3.4741 gl: 412

Prob.: 0.00051261 SIGNIFICATIVO (p < 0.001)

Var. Homog.: NO F: 1.4547 gl: 216,294 r: 0.0014391

CME PORFIRINUR/MAXIMO1<404.5/MAXIMO1>405.1
 PORFIRINUR

22 DIABETES C

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
MAXIMO1	-0.093159	0.026715	1391	-0.14501	-0.040798

CCR PORFIRINUR;MAXIMO1

Tabla XVI A: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g./L. y, gramos de etanol consumidos: Media General y Ajuste a la Normalidad.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
ETANOL1	80.3375	146.7348	3.6857	0	1210	1585

Diferencia máx. teórica: 0.030644 ($p < 0.1$) 0.034161 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.24111

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

NOR ETANOL1

15 ANTICONCEP C

ESTADISTICA BASICA

Variable: ETANOL1

Transf.:

Condición:

Media: 80.3375 Desv. Típ: 146.7348 Tamaño: 1585

Mínimo: 0 Máximo: 1210 Rango: 1210

Coef. Var: 182.6478 Err. est. media: 3.6857

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 73.1136 , 87.5615

BAS ETANOL1

Tabla XVI B: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g./L. y, gramos de etanol consumidos: Medias por Percentiles en población general y bebedores.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: ETANOL1

Condición:

Moda:	0	Frecuencia:	775	Tamaño:	1585
Percen. 5:	0	Percen. 10:	0	Percen. 25:	0
Percen. 95:	360	Percen. 90:	250	Percen. 75:	100
Percen. 50:	10				

PER ETANOL1

15 ANTICONCEP

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: ETANOL1

Condición: ETANOL>0

Moda:	10	Frecuencia:	66	Tamaño:	611
Percen. 5:	10	Percen. 10:	20	Percen. 25:	40
Percen. 95:	490	Percen. 90:	350	Percen. 75:	210
Percen. 50:	100				

PER ETANOL1/ETANOL>0

Tabla XVI C: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g./L. y, gramos de etanol consumidos: Correlación y Comparación de Medias entre Abstemios y Bebedores.

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.21694	0.034753	791	0.14949	0.28238

COR PORFIRINUR:ETANOL1/SEXO=VARON 15 ANTICONCEP
 COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
 PORFIRINUR Transf.:

ETANOL1<1

Media: 71.5116 Desv. Típ: 41.0537 Err. est.: 1.4756 Tam.: 774

PORFIRINUR Transf.:

ETANOL1>1

Media: 80.2461 Desv. Típ: 41.2165 Err. est.: 1.4473 Tam.: 811

Diferencia: -8.7345 Err. est: 2.0671 t : -4.2254 gl: 1588

Prob.: 0.00002386 SIGNIFICATIVO (p < 0.001)

Var. Homog.: SI F: 1.0079 gl: 810,773 r: 0.4559

CM1 PORFIRINUR/ETANOL1<1/ETANOL1>1

Tabla XVI D: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g./L. y, gramos de etanol consumidos: Correlación con población general y por sexos.

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.14815	0.024857	1585	0.099643	0.19596

COR PORFIRINUR;ETANOL1

PORFIRINUR

15 ANTICONCEI

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.052898	0.035484	794	-0.016741	0.12203

COR PORFIRINUR;ETANOL1/SEXO=MUJER

Tabla XVI E: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g/L. y, gramos de etanol consumidos referidos a población general y a bebedores.

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
PORFIRINUR Transf.:

ETANOL1<1

Media: 71.5118	Desv. Típ: 41.0537	Err. est.: 1.4758	Tam.: 774
----------------	--------------------	-------------------	-----------

PORFIRINUR Transf.:

ETANOL1>250

Media: 93.0686	Desv. Típ: 42.7054	Err. est.: 3.3975	Tam.: 159
----------------	--------------------	-------------------	-----------

Diferencia: -21.577	Err. est: 3.6087	t : -5.9792	gl: 930
---------------------	------------------	-------------	---------

Prob.: 0 SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)

Var. Homog.: SI F: 1.0821 gl: 157,773 r: 0.25153

CME PORFIRINUR/ETANOL1<1/ETANOL1>250 22 DIABETES (

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)

PORFIRINUR Transf.:

ETANOL1<20

Media: 67.1846	Desv. Típ: 34.9316	Err. est.: 4.3327	Tam.: 65
----------------	--------------------	-------------------	----------

PORFIRINUR Transf.:

ETANOL1>350

Media: 98.975	Desv. Típ: 45.7929	Err. est.: 5.1198	Tam.: 80
---------------	--------------------	-------------------	----------

Diferencia: -31.7904	Err. est: 6.7071	t : -4.7398	gl: 142
----------------------	------------------	-------------	---------

Prob.: 2.142E-06 SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)

Var. Homog.: NO F: 1.7185 gl: 79,64 pr: 0.013003

CME PORFIRINUR/ETANOL1<20/ETANOL1>350

Tabla XVI F: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g/L. y, gramos de etanol consumidos en población de bebedores: Media y Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
ETANOL1	157.0099	173.3553	6.0873	10	1210	811

Diferencia máx. teórica: 0.04284 (p < 0.1) 0.047756 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.17869

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR ETANOL1

22 DIABETES C

ESTADISTICA BASICA

Variable: ETANOL1 Transf.:

Condición:

Media: 157.0099 Desv. Típ: 173.3553 Tamaño: 811

Mínimo: 10 Máximo: 1210 Rango: 1200

Coef. Var: 110.4105 Err. est. media: 6.0873

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 145.0787 , 168.941

BAL ETANOL1

Tabla XVI G: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g./L. y, gramos de etanol consumidos en población bebedora habitual: Correlación por sexos.

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.15222	0.034748	811	0.084255	0.21877

COR PORFIRINUR;ETANOL1/ETANOL1>1

PORFIRINUR

15 ANTICONC

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.036665	0.055864	322	-0.072927	0.14538

COR PORFIRINUR;ETANOL1/ETANOL1>1&SEXO=MUJER

Tabla XVI H: Comparación de cantidad de porfirinas excretadas, en g./L. y, gramos de etanol consumidos en población masculina de bebedores.

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.20164	0.044384	489	0.11502	0.28522

COR PORFIRINUR;ETANOL1/ETANOL1>1&SEXO=VARON

Tabla XVII A: λ máxima de excitación en relación con los gramos de etanol consumidos: Media Global y Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
ETANOL1	84.7909	151.2151	4.0603	0	1210	1387

Diferencia máx. teórica: 0.032758 (p < 0.1) 0.036517 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.23579

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR ETANOL1

21 TTO C

ESTADISTICA BASICA

Variable: ETANOL1 Transf.:

Condición:

Media: 84.7909 Desv. Típ: 151.2151 Tamaño: 1387

Mínimo: 0 Máximo: 1210 Rango: 1210

Coef. Var: 178.3388 Err. est. media: 4.0603

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 76.8327 , 92.7491

BAE ETANOL1

Tabla XVII B: λ máxima de excitación en relación con los gramos de etanol consumidos: Correlación en población global y por sexos.

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	-0.054025	0.026831	1387	-0.10636	-0.0013923

COR MAXIMO1;ETANOL1

21 TTO C

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.096992	0.037781	696	0.02284	0.17008

COR MAXIMO1;ETANOL1/SEXO=MUJER

Tabla XVII C: Relación entre λ máxima de excitación y gramos de etanol consumidos: Correlación por sexo y Comparación de Medias.

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	-0.15226	0.037653	691	-0.2243	-0.078569

COR MAXIMO1;ETANOL1/SEXO=VARON 21 TTO C
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1<1

Media: 404.8271 Desv. Típ: 0.31739 Err. est.: 0.012345 Tam.: 661

MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1>270

Media: 404.7333 Desv. Típ: 0.27402 Err. est.: 0.023326 Tam.: 138

Diferencia: 0.093747 Err. est: 0.026391 t : 3.5522 gl: 220

Prob.: 0.0003821 SIGNIFICATIVO (p < 0.001)

Var. Homog.: NO F: 1.3416 gl: 660,137 r: 0.017361

CME MAXIMO1/ETANOL1<1/ETANOL1>270

Tabla XVII D: Relación entre λ máxima de excitación y gramos de etanol consumidos: Porcentiles y Moda en población global bebedora.

Variable: ETANOL1
Condición:

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Moda:	0	Frecuencia:	662	Tamaño:	1387
Percen. 5:	0	Percen. 10:	0	Percen. 25:	0
Percen. 95:	380	Percen. 90:	270	Percen. 75:	120
Percen. 50:	10				

PER ETANOL1

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

21 TTO C

Variable: ETANOL1
Condición: ETANOL>0

Moda:	10	Frecuencia:	57	Tamaño:	726
Percen. 5:	10	Percen. 10:	20	Percen. 25:	40
Percen. 95:	510	Percen. 90:	360	Percen. 75:	210
Percen. 50:	100				

PER ETANOL1/ETANOL>0

Tabla XVII E: Relación de λ máxima de excitación y gramos de etanol consumidos: Media y Ajuste a la Normal en población bebedora.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
ETANOL1	161.9904	176.8089	6.5546	10	1210	726

Diferencia máx. teórica: 0.045278 (p < 0.1) 0.050474 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.17667

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR ETANOL1>1

1 NOMBRE T

ESTADISTICA BASICA

Variable: ETANOL1 Transf.:

Condición:

Media: 161.9904 Desv. Tip: 176.8089 Tamaño: 726

Mínimo: 10 Máximo: 1210 Rango: 1200

Coef. Var: 109.0243 Err. est. media: 6.5546

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 149.1434 , 174.8373

BAS ETANOL1>1

Tabla XVII F: Comparación de λ máxima de y gramos de etanol consumidos: Correlación Global en mujeres.

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	-0.074447	0.037062	726	-0.14642	-0.0016917

COR MAXIMO1;ETANOL1/ETANOL1>1

21 TTD C

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	0.094716	0.059706	280	-0.02276	0.20961

COR MAXIMO1;ETANOL1/ETANOL1>1&SEXO=MUJER

Tabla XVII G: Correlación entre λ máxima de excitación y los gramos de etanol consumidos, en población masculina bebedora.

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ETANOL1	-0.1146	0.047145	446	-0.20527	-0.021975

COR MAXIMO1;ETANOL1/ETANOL1>1&SEXO=VARON

Tabla XVII H: Comparación de Medias entre λ máxima de excitación y, los gramos de etanol consumidos en población global.

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1<1

Media: 404.8271 Desv. Típ: 0.31739 Err. est.: 0.012345 Tam.: 661

MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1>270

Media: 404.7333 Desv. Típ: 0.27402 Err. est.: 0.023326 Tam.: 136

Diferencia: 0.093747 Err. est: 0.026391 t : 3.5522 gl: 220

Prob.: 0.0003821 SIGNIFICATIVO (p < 0.001)

Var. Homog.: NO F: 1.3416 gl: 660,137 r: 0.017361

CME MAXIMO1/ETANOL1<1/ETANOL1>270

Tabla XVII I: Comparación de Medias entre λ máxima de excitación y, los gramos de etanol consumidos: en población bebedora y abstemia.

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1<1

Media: 404.8271 Desv. Típ: 0.31739 Err. est.: 0.012345 Tam.: 661

MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1>1

Media: 404.8172 Desv. Típ: 0.32141 Err. est.: 0.011929 Tam.: 726

Diferencia: 0.0098626 Err. est: 0.017177 t : 0.57418 gl: 1385

Prob.: 0.56584 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.0255 gl: 725,660 r: 0.3709

CME MAXIMO1/ETANOL1<1/ETANOL1>1 1 NOMBRE T
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)

MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1<1 y ETANOL1<20

Media: 404.7911 Desv. Típ: 0.34233 Err. est.: 0.045746 Tam.: 56

MAXIMO1 Transf.:

ETANOL1>360

Media: 404.7375 Desv. Típ: 0.25807 Err. est.: 0.030414 Tam.: 72

Diferencia: 0.053571 Err. est: 0.054934 t : 0.9752 gl: 99

Prob.: 0.33184 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: NO F: 1.7596 gl: 55.71 pr: 0.012603

CME MAXIMO1/ETANOL1<1&ETANOL1<20/ETANOL1>360

Tabla XVIII A: Relación entre excreción de porfirias urinarias, en g./L. y, sexo: Porcentajes mujeres y varones y Comparación de Medias.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: SEXO
Total respuestas = 1590 Total casos = 1590

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
MUJER	797	50.1258	50.1258
VARON	793	49.8742	49.8742

FRE SEXO

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES) 15 ANTICONCEP
PORFIRINUR Transf.:

SEXO=MUJER

Media: 75.0576 Desv. Típ: 43.3749 Err. est.: 1.5364 Tam.: 797

PORFIRINUR Transf.:

SEXO=VARON

Media: 76.7083 Desv. Típ: 39.2042 Err. est.: 1.3922 Tam.: 793

Diferencia: -1.8507 Err. est: 2.0733 t : -0.79617 gl: 1576

Prob.: 0.42593 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: NO F: 1.2241 gl: 796,792 r: 0.0022201

CME PORFIRINUR/SEXO=MUJER/SEXO=VARON

**Tabla XVIII B: Relación entre λ máxima de excitación y sexo:
Porcentaje de mujeres y varones y, Comparación de
Medias.**

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:

SEXO=MUJER

Media: 404.8139 Desv. Típ: 0.33811 Err. est.: 0.012789 Tam.: 699

MAXIMO1 Transf.:

SEXO=VARON

Media: 404.8302 Desv. Típ: 0.30021 Err. est.: 0.011412 Tam.: 692

Diferencia: -0.016325 Err. est: 0.01714 t : -0.95245 gl: 1372

Prob.: 0.34087 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: NO F: 1.2684 gl: 698,691 r: 0.00088188

CME MAXIMO1/SEXO=MUJER/SEXO=VARON

22 DIABETES C

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: SEXO

Total respuestas = 1391 Total casos = 1391

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
MUJER	699	50.2516	50.2516
VARON	692	49.7484	49.7484

FRF SEXO

Tabla XIX A: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: Media General y Ajuste a Normal.

ESTADISTICA BASICA

Variable: EDAD

Transf.:

Condición:

Media: 33.2075 Desv. Típ: 18.6554 Tamaño: 1590

Mínimo: 5 Máximo: 60 Rango: 55

Coef. Var: 50.1555 Err. est. media: 0.41769

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 32.3889 , 34.0262

BAS EDAD

ESTADISTICA BASICA

15 ANTICONCEP C

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
EDAD	33.2075	18.6554	0.41769	5	60	1590

Diferencia máx. teórica: 0.030596 ($p < 0.1$) 0.034107 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.11073

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

NO: EDAD

Tabla XIX B: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: Percentiles, Moda y Porcentajes por grupos de edad.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: EDAD
Condición:

Moda:	59	Frecuencia:	54	Tamaño:	1590
Percen. 5:	9	Percen. 10:	12	Percen. 25:	17
Percen. 95:	58	Percen. 90:	56	Percen. 75:	48
Percen. 50:	34				

PER EDAD

15 ANTICONCEP

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: EDAD1

Total respuestas = 1590 Total casos = 1590

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NINOS	275	17.2956	17.2956
ADOLESCENT	325	20.4403	20.4403
JOVENES	222	13.9623	13.9623
ADULTOS	243	15.283	15.283
MAYORES	525	33.0189	33.0189

FRE EDAD1

Tabla XIX C: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: ANOVA y Medias en 5 grupos de edad.

ESTADISTICA BASICA

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMAÑO	MINIMO	MAXIMO	TRANSF
NINOS	65.9091	38.3026	275	4	209	
ADOLESCENT	80.1415	43.355	325	1	196	
JOVENES	86.1532	39.7593	222	5	200	
ADULTOS	80.6453	38.6573	243	0.8	196	
MAYORES	71.9177	41.9815	525	0.1	205	

AN1 PORFIRINUR;EDAD1

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

15 ANTICONCEP C

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	17608.0405	4	10.5495	1.951E-08	p = 0.001
ERROR	1669.093	1585			
TOTAL	1709.2162	1589			

Media global = 75.8809

AN1 PORFIRINUR;EDAD1

Tabla XIX D: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: ANOVA y Porcentajes en 3 grupos de edad.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 1669.093, gl = 1585)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
JOVENES	NINOS	20.2441	7.7867	5	p < 0.01	4.6
JOVENES	MAYORES	14.2354	6.1552	4	p < 0.01	4.4
JOVENES	ADOLESCENT	6.0116	2.39	3	NO	3.31
JOVENES	ADULTOS	5.5079	2.0536	2	NO	2.77
ADULTOS	NINOS	14.7382	5.7938	4	p < 0.01	4.4
ADULTOS	MAYORES	8.7276	3.8938	3	p < 0.05	3.31
ADULTOS	ADOLESCENT	0.50373	0.20561	2	NO	2.77
ADOLESCENT	NINOS	14.2324	6.0129	3	p < 0.01	4.12
ADOLESCENT	MAYORES	8.2238	4.0333	2	p < 0.01	3.64
MAYORES	NINOS	6.0086	2.7942	2	p < 0.05	2.77

AN1 PORFIRINUR:EDAD1

15 ANTICONC

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: EDAD2

Total respuestas = 1590 Total casos = 1590

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
PEQUEÑOS	275	17.2956	17.2956
MEDIANOS	790	49.6855	49.6855
MAYORES	525	33.0189	33.0189

FRE EDAD2

Tabla XIX E: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: Test no parametricos.

PRUEBA DE WILCOXON

Suma de rangos +	——>	135415
Suma de rangos -	——>	45
Tamaño muestra	——>	520

Media:	2194	Desv. Tip:	3427.9958
Z =	-0.6269	Pr.:	0.53073

NO SIGNIFICATIVO

WIL PORFIRINUR;EDAD1/EDAD1=MAYORES

PRUEBA DE WILCOXON

Suma de rangos +	——>	37950
Suma de rangos -	——>	0
Tamaño muestra	——>	275

Media:	2591	Desv. Tip:	1320.0521
Z =	-1.9628	Pr.:	0.04967

SIGNIFICATIVO (p < 0.05)

WIL PORFIRINUR;EDAD1/EDAD1=NIÑOS

Tabla XIX F: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: ANOVA.

ESTADISTICA BASICA

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMAÑO	MINIMO	MAXIMO	TRANSF
PEQUEÑOS	65.9091	38.3026	275	4	209	
MEDIANOS	81.9858	40.986	790	0.8	200	
MAYORES	71.9177	41.9815	525	0.1	205	

AN1 PORFIRINUR;EDAD2

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

15 ANTICONCEP C

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	32517.3125	2	19.4668	4.443E-08	p < 0.001
ERROR	1670.3906	1587			
TOTAL	1709.2162	1589			

Media global = 75.8809

AN1 PORFIRINUR;EDAD2

Tabla XIX G: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: ANOVA y Medias en 3 grupos de edad.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 1670.3906, gl = 1587)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
MEDIANOS	PEQUEÑOS	16.0767	7.9453	3	p < 0.01	4.12
MEDIANOS	MAYORES	10.0681	8.1871	2	p < 0.01	3.64
MAYORES	PEQUEÑOS	6.0086	2.7931	2	p < 0.05	2.77

AN1 PORFIRINUR;EDAD2

Filas: EDAD2 Columnas: SEXO

15 ANTICO

MEDIAS	MUJER	VARON
PEQUEÑOS	69.8431	62.6447
MEDIANOS	86.7316	77.3116
MAYORES	61.0606	84.5173

AN2 PORFIRINUR;EDAD2;SEXO

Tabla XIX H: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: ANOVA para edad y sexo.

Filas: EDAD2 Columnas: SEXO

TAMANOS	MUJER	VARON
PEQUEÑOS	123	152
MEDIANOS	392	398
MAYORES	282	243

AN2 PORFIRINUR;EDAD2;SEXO

15 ANTICON

PORFIRINUR ANOVA 2 FACTORES (EDAD2/SEXO)

FACTOR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
EDAD2	124.9291	2	16.9196	5.362E-08	$p < 0.001$
SEXO	7.5673	1	1.0249	0.31152	NO
INTERACC.	169.2709	2	22.925	1.528E-10	$p < 0.001$
RESIDUAL	7.3837	1584			

AN2 PORFIRINUR;EDAD2;SEXO

Tabla XIX I: Relación entre excreción de porfirinas, en g./L. y, edad: ANOVA para edad y sexo.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS CELDAS (VR = 7.3837, gl = 1584)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
2- 1	3- 1	25.671	171.1034	6	p < 0.01	4.76
2- 1	1- 2	24.0869	131.1972	5	p < 0.01	4.6
2- 1	1- 1	16.7885	84.5441	4	p < 0.01	4.4
2- 1	2- 2	9.4201	68.8975	3	p < 0.01	4.12
2- 1	3- 2	2.2143	14.1151	2	p < 0.01	3.64
3- 2	3- 1	23.4566	139.4737	5	p < 0.01	4.6
3- 2	1- 2	21.8725	110.0789	4	p < 0.01	4.4
3- 2	1- 1	14.5742	68.5454	3	p < 0.01	4.12
3- 2	2- 2	7.2057	46.0651	2	p < 0.01	3.64
2- 2	3- 1	16.2509	108.6596	4	p < 0.01	4.4
2- 2	1- 2	14.6668	80.0565	3	p < 0.01	4.12
2- 2	1- 1	7.3685	37.1733	2	p < 0.01	3.64
1- 1	3- 1	8.8825	42.782	3	p < 0.01	4.12
1- 1	1- 2	7.2984	31.3192	2	p < 0.01	3.64
1- 2	3- 1	1.5841	8.1934	2	p < 0.01	3.64

AN2 PORFIRINUR;EDAD2;SEXO

Tabla XIX J: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: Media y Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV						
VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
EDAD	33.2459	16.279	0.43648	5	60	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 ($p < 0.1$) 0.036465 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.1004

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

NOR EDAD

22 DIABETES C

ESTADISTICA BASICA

Variable: EDAD

Transf.:

Condición:

Media: 33.2459 Desv. Tip: 16.279 Tamaño: 1391

Mínimo: 5 Máximo: 60 Rango: 55

Coef. Var: 48.9653 Err. est. media: 0.43648

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 32.3904 , 34.1014

BAS EDAD

Tabla XIX K: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: ANOVA.

ESTADISTICA BASICA

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMAÑO	MINIMO	MAXIMO	TRANSF
NINOS	404.8203	0.30928	222	404.2	405.5	
ADOLESCENT	404.8334	0.3251	290	404.2	405.4	
JOVENES	404.7958	0.30612	213	404.2	405.5	
ADULTOS	404.8119	0.33065	226	404.2	405.4	
MAYORES	404.8332	0.32284	440	404	405.5	

AN1 MAXIMO1;EDAD1

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

22 DIABETES C

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	0.065674	4	0.64145	1	NO
ERROR	0.10238	1386			
TOTAL	0.10228	1390			

Media global = 404.822

AN1 MAXIMO1;EDAD1

Tabla XIX L: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: ANOVA.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 0.10238, gl = 1386)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
ADOLESCENT	JOVENES	0.037674	1.8452	5	NO	3.86
ADOLESCENT	ADULTOS	0.021501	1.071	4	NO	3.63
ADOLESCENT	NINOS	0.013178	0.65312	3	NO	3.31
ADOLESCENT	MAYORES	0.00026646	0.01557	2	NO	2.77
MAYORES	JOVENES	0.037407	1.9807	4	NO	3.63
MAYORES	ADULTOS	0.021235	1.1468	3	NO	3.31
MAYORES	NINOS	0.012912	0.69319	2	NO	2.77
NINOS	JOVENES	0.024496	1.1288	3	NO	3.31
NINOS	ADULTOS	0.0083234	0.38931	2	NO	2.77
ADULTOS	JOVENES	0.016172	0.74848	2	NO	2.77

AN1 MAXIMO1;EDAD1

22 DIABET

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: EDAD1

Total respuestas = 1391 Total casos = 1391

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NINOS	222	15.9597	15.9597
ADOLESCENT	290	20.8483	20.8483
JOVENES	213	15.3127	15.3127
ADULTOS	226	16.2473	16.2473
MAYORES	440	31.6319	31.6319

FRE EDAD1

Tabla XIX M: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

VARIABLE	MEDIA	PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV				
		DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
MAXIMO1	404.822	0.3198	0.0085746	404	405.5	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 (p < 0.1) 0.036465 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.14281

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

OR MAXIMO1

Tabla XIX N: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: ANOVA para edad y sexo.

ANOVA 2 FACTORES MEDIAS: MAXIMO1

SEXO	MEDIA
MUJER	404.8139
VARON	404.8302

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

Filas: EDAD1 Columnas: SEXO

MEDIAS	MUJER	VARON
NINOS	404.7368	404.8083
ADOLESCENT	404.7658	404.9111
JOVENES	404.7798	404.8125
ADULTOS	404.8881	404.7504
MAYORES	404.8705	404.7959

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

Tabla XIX O: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: ANOVA para edad y sexo.

Filas: EDAD1 Columnas: SEXO

TAMAÑOS	MUJER	VARON
NINOS	114	108
ADOLESCENT	155	135
JOVENES	109	104
ADULTOS	101	125
MAYORES	220	220

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

22 DIABETE

MAXIMO1 ANOVA 2 FACTORES (EDAD1/SEXO)

FACTOR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
EDAD1	0.00053644	4	0.69608	1	NO
SEXO	0.0018826	1	2.4428	0.1183	NO
INTERACC.	0.0090437	4	11.7349	2.246E-09	p < 0.001
RESIDUAL	0.00077067	1381			

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

Tabla XIX P: Relación entre λ máxima de excitación y, edad en años: ANOVA para edad y sexo.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS CELDAS (VR = 0.00077067, gl = 1381)

VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
2- 2	1- 1	0.17427	69.7946	10	p < 0.01	5.16
2- 2	4- 2	0.16071	65.9573	9	p < 0.01	5.08
2- 2	2- 1	0.1453	62.8775	8	p < 0.01	4.99
2- 2	3- 1	0.13129	51.9415	7	p < 0.01	4.88
2- 2	3- 2	0.098611	38.5028	6	p < 0.01	4.76
2- 2	4- 1	0.022992	8.903	5	p < 0.01	4.6
2- 2	5- 2	0.1152	53.6792	4	p < 0.01	4.4
2- 2	5- 1	0.040657	18.9442	3	p < 0.01	4.12
1- 2	1- 1	0.17149	65.0597	9	p < 0.01	5.08
1- 2	4- 2	0.15793	61.2413	8	p < 0.01	4.99
1- 2	2- 1	0.14253	57.9267	7	p < 0.01	4.88
1- 2	3- 1	0.12852	48.2211	6	p < 0.01	4.76
1- 2	3- 2	0.095833	35.5352	5	p < 0.01	4.6
1- 2	4- 1	0.020215	7.4395	4	p < 0.01	4.4
1- 2	5- 2	0.11242	48.7448	3	p < 0.01	4.12
1- 2	5- 1	0.037879	16.4235	2	p < 0.01	3.64

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

22 DIABET

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS CELDAS (VR = 0.00077067, gl = 1381)

VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
5- 1	1- 1	0.13361	58.982	8	p < 0.01	4.99
5- 1	4- 2	0.12005	54.8031	7	p < 0.01	4.88
5- 1	2- 1	0.10465	50.8364	6	p < 0.01	4.76
5- 1	3- 1	0.090638	39.4202	5	p < 0.01	4.6
5- 1	3- 2	0.057955	24.8099	4	p < 0.01	4.4
5- 1	5- 2	0.074545	39.829	2	p < 0.01	3.64
5- 2	1- 1	0.059067	26.0746	7	p < 0.01	4.88
5- 2	4- 2	0.045509	20.6984	6	p < 0.01	4.76
5- 2	2- 1	0.030103	14.6234	5	p < 0.01	4.6
5- 2	3- 1	0.016093	8.999	4	p < 0.01	4.4
4- 1	1- 1	0.15128	56.396	6	p < 0.01	4.76
4- 1	4- 2	0.13772	52.4369	5	p < 0.01	4.6
4- 1	2- 1	0.12231	48.7258	4	p < 0.01	4.4
4- 1	3- 1	0.1083	39.947	3	p < 0.01	4.12
4- 1	3- 2	0.075619	27.5748	2	p < 0.01	3.64
3- 2	1- 1	0.075658	28.4235	5	p < 0.01	4.6

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

Tabla XIX Q: Relación entre λ máxima de excitación y, edad expresada en años: ANOVA para edad y sexo.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS CELDAS (VR = 0.00077087, gl = 1381)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
3- 2	4- 2	0.0621	23.8357	4	p < 0.01	4.4
3- 2	2- 1	0.046694	18.786	3	p < 0.01	4.12
3- 2	3- 1	0.032683	12.1465	2	p < 0.01	3.64
3- 1	1- 1	0.042974	16.342	4	p < 0.01	4.4
3- 1	4- 2	0.029417	11.4349	3	p < 0.01	4.12
3- 1	2- 1	0.01401	5.7095	2	p < 0.01	3.64
2- 1	1- 1	0.028964	11.9588	3	p < 0.01	4.12
2- 1	4- 2	0.015406	6.5287	2	p < 0.01	3.64
4- 2	1- 1	0.013558	5.3331	2	p < 0.01	3.64

AN2 MAXIMO1;EDAD1;SEXO

Tabla XIX R: Correlación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la edad en años: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
EDAD	0.0077544	0.025094	1590	-0.041422	0.056893

COR PORFIRINUR;EDAD

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
EDAD	-0.18921	0.034826	797	-0.2553	-0.12136

COR PORFIRINUR;EDAD/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
EDAD	0.23146	0.03459	793	0.16449	0.29631

COR PORFIRINUR;EDAD/SEXO=VARON

Tabla XIX S: Correlación entre λ máxima de excitación, en Nm. y, la edad en años: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
EDAD	0.016331	0.026828	1391	-0.036261	0.068832

COR MAXIMO1;EDAD

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
EDAD	0.16318	0.03737	699	0.090112	0.2345

COR MAXIMO1;EDAD/SEXO=MUJER

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
EDAD	-0.1573	0.037595	692	-0.22915	-0.083753

COR MAXIMO1;EDAD/SEXO=VARON

Tabla XIX T: Correlación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el peso corporal, en Kg.: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PESO	0.078034	0.025018	1590	0.028985	0.12671

COR PORFIRINUR;PESO

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PESO	-0.064579	0.035392	797	-0.13343	0.0048889

COR PORFIRINUR;PESO/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PESO	0.19567	0.034869	793	0.12779	0.26172

COR PORFIRINUR;PESO/SEXO=VARON

Tabla XIX U: Correlación entre λ máxima de excitación, en Nm. y, el Peso corporal, en Kg.: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PESO	-0.0071888	0.026831	1391	-0.059727	0.045389

COR MAXIMO1;PESO

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PESO	0.08149	0.037752	699	0.0073776	0.15471

COR MAXIMO1;PESO/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PESO	-0.10753	0.037849	692	-0.18062	-0.033269

COR MAXIMO1;PESO/SEXO=VARON

Tabla XIX V: Correlación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la Talla corporal en cm.: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TALLA	0.13916	0.02485	1590	0.090621	0.18704

COR PORFIRINUR;TALLA

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TALLA	0.11862	0.035216	797	0.049578	0.18652

COR PORFIRINUR;TALLA/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TALLA	0.16826	0.035049	793	0.099813	0.23513

COR PORFIRINUR;TALLA/SEXO=VARON

Tabla XIX X: Correlación entre λ máxima de excitación, en Nm. y, la Talla corporal, en cm.:Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TALLA	0.021049	0.026826	1391	-0.031547	0.073528

COR MAXIMO1;TALLA

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TALLA	0.055714	0.037819	699	-0.018519	0.12934

COR MAXIMO1;TALLA/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TALLA	-0.028976	0.038053	692	-0.10328	0.045654

COR MAXIMO1;TALLA/SEXO=VARON

Tabla XX A: Relación entre excreción de porfirinas urinarias, en g./L. e, índice lineal: Media y Ajuste a Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
LINEAL	0.38782	0.085334	0.00214	0.14151	0.73889	1590

Diferencia máx. teórica: 0.030596 (p < 0.1) 0.034107 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.029649

NO SE DETECTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

NOR LINEAL

15 ANTICONCEP C

ESTADISTICA BASICA

Variable: LINEAL

Transf.:

Condición:

Media: 0.38782 Desv. Tip: 0.085334 Tamaño: 1590

Mínimo: 0.14151 Máximo: 0.73889 Rango: 0.59738

Coef. Var: 22.0034 Err. est. media: 0.00214

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 0.36363 , 0.39202

BAS LINEAL

Tabla XX B: Relación entre excreción de porfirinas urinarias, en g./L. e, índice lineal: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: LINEAL
Condición:

Moda:	9.33333	Frecuencia:	17	Tamaño:	1590
Perceen. 5:	0.23179	Perceen. 10:	0.27642	Perceen. 25:	0.33529
Perceen. 95:	0.52469	Perceen. 90:	0.49363	Perceen. 75:	0.44253
Perceen. 50:	0.38741				

PER LINEAL

15 ANTICONCEP

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)

PORFIRINUR Transf.:

LINEAL<0.27642

Media: 62.2642	Desv. Típ: 34.6416	Err. est.: 2.7473	Tam.: 159
----------------	--------------------	-------------------	-----------

PORFIRINUR Transf.:

LINEAL>0.49363

Media: 73.9937	Desv. Típ: 37.9047	Err. est.: 3.006	Tam.: 158
----------------	--------------------	------------------	-----------

Diferencia: -11.7296	Err. est: 4.0723	t : -2.8803	gl: 316
----------------------	------------------	-------------	---------

Prob.: 0.0039728 SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)

Var. Homog.: SI F: 1.1973 gl: 158,158 r: 0.12946

CME PORFIRINUR/LINEAL<0.27642/LINEAL>0.49363

Tabla XX C: Relación entre excreción de porfirinas urinarias, en g./L. e, Índice lineal: Correlación general y por sexos.

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LINEAL	0.049237	0.025064	1590	0.00007659	0.08916

COR PORFIRINUR;LINEAL

PORFIRINUR

15 ANTICOM

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LINEAL	-0.098608	0.035293	797	-0.18891	-0.029363

COR PORFIRINUR;LINEAL/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LINEAL	0.18809	0.034921	793	0.12004	0.25438

COR PORFIRINUR;LINEAL/SEXO=VARON

Tabla XX D: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice lineal: Media y ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
LINEAL	0.38979	0.084523	0.0022663	0.14151	0.73889	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 (p < 0.1) 0.036465 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.028582

NO SE DETECTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

NOR LINEAL

21 TTO C

ESTADISTICA BASICA

Variable: LINEAL

Transf.:

Condición:

Media: 0.38979 Desv. Tip: 0.084523 Tamaño: 1391

Mínimo: 0.14151 Máximo: 0.73889 Rango: 0.59738

Coef. Var: 21.6842 Err. est. media: 0.0022663

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 0.38535 , 0.39423

BAS LINEAL

Tabla XX E: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice lineal: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: LINEAL
Condición:

Moda:	0.33333	Frecuencia:	13	Tamaño:	1391
Percen. 5:	0.23529	Percen. 10:	0.28481	Percen. 25:	0.33758
Percen. 95:	0.52695	Percen. 90:	0.49398	Percen. 75:	0.44509
Percen. 50:	0.38824				

PER LINEAL

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)

21 TTO C

MAXIMO1 Transf.:

LINEAL<0.28481

Media: 404.8239	Desv. Típ: 0.32094	Err. est.: 0.02732	Tam.: 138
-----------------	--------------------	--------------------	-----------

MAXIMO1 Transf.:

LINEAL>0.49398

Media: 404.8145	Desv. Típ: 0.29634	Err. est.: 0.025226	Tam.: 138
-----------------	--------------------	---------------------	-----------

Diferencia: 0.0094203	Err. est: 0.037185	t : 0.25333	gl: 274
-----------------------	--------------------	-------------	---------

Prob.: 0.80001 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.1729 gl: 137,137 r: 0.1759

CME MAXIMO1/LINEAL<0.28481/LINEAL>0.49398

Tabla XX F: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice lineal: Correlación Global y por sexos.

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LINEAL	-0.014073	0.026829	1391	-0.066585	0.038516

COR MAXIMO1;LINEAL

MAXIMO1

21 TTO C

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LINEAL	0.080504	0.037755	699	0.0063853	0.15374

COR MAXIMO1;LINEAL/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LINEAL	-0.12758	0.037758	692	-0.20021	-0.053558

COR MAXIMO1;LINEAL/SEXO=VARON

Tabla XXI A: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Índice de Superficie Corporal de Quetelet: Media y Ajuste a Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
QUETELET	0.15768	0.066846	0.0016764	0.020025	0.54596	1590

Diferencia máx. teórica: 0.030596 (p < 0.1) 0.034107 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.050916

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR QUETELET

ESTADISTICA BASICA

15 ANTICONCEP C

Variable: QUETELET

Transf.:

Condición:

Media: 0.15768 Desv. Típ: 0.066846 Tamaño: 1590

Mínimo: 0.020025 Máximo: 0.54596 Rango: 0.52593

Coef. Var: 42.3923 Err. est. media: 0.0016764

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 0.1544 , 0.16097

BAS QUETELET

Tabla XXI B: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Índice de Superficie Corporal de Quetelet: Correlación general y por sexos.

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
QUETELET	0.037163	0.025077	1590	-0.012019	0.086197

COR PORFIRINUR;QUETELET

PORFIRINUR

15 ANTICOR

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
QUETELET	-0.11274	0.03524	797	-0.18077	-0.04364

COR PORFIRINUR;QUETELET/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
QUETELET	0.17464	0.03501	793	0.10631	0.24132

COR PORFIRINUR;QUETELET/SEXO=VARON

Tabla XXI C: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Índice de Superficie Corporal de Quetelet: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: QUETELET
Condición:

Moda:	0.11111	Frecuencia:	17	Tamaño:	1590
Percen. 5:	0.053726	Percen. 10:	0.076411	Percen. 25:	0.11242
Percen. 95:	0.2753	Percen. 90:	0.24367	Percen. 75:	0.19583
Percen. 50:	0.15009				

PER QUETELET 15 ANTICONCEP
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
PORFIRINUR Transf.:
QUETELET<0.076411

Media: 62.2642	Desv. Típ: 34.6416	Err. est.: 2.7473	Tam.: 159
----------------	--------------------	-------------------	-----------

PORFIRINUR Transf.:
QUETELET>0.24367

Media: 73.9937	Desv. Típ: 37.9047	Err. est.: 3.006	Tam.: 159
----------------	--------------------	------------------	-----------

Diferencia: -11.7296	Err. est: 4.0723	t : -2.8803	gl: 316
----------------------	------------------	-------------	---------

Prob.: 0.0039728 SIGNIFICATIVO (p < 0.01)

Var. Homog.: SI F: 1.1973 gl: 158,158 r: 0.12946

CME PORFIRINUR/QUETELET<0.076411/QUETELET>0.24367

Tabla XXI D: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice de Superficie Corporal de Quetelet: Media y ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
QUETELET	0.15908	0.066675	0.0017877	0.020025	0.54596	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 (p < 0.1) 0.036465 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.053547

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR QUETELET

21 TTO C

ESTADISTICA BASICA

Variable: QUETELET Transf.:

Condición:

Media: 0.15908 Desv. Típ: 0.066675 Tamaño: 1391

Mínimo: 0.020025 Máximo: 0.54596 Rango: 0.52593

Coef. Var: 41.9137 Err. est. media: 0.0017877

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 0.15557 , 0.16258

BAS QUETELET

Tabla XXI E: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice de Superficie Corporal de Quetelet: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: QUETELET
Condición:

Moda:	0.11111	Frecuencia:	13	Tamaño:	1391
Percen. 5:	0.055363	Percen. 10:	0.081117	Percen. 25:	0.11398
Percen. 95:	0.27767	Percen. 90:	0.24401	Percen. 75:	0.1981
Percen. 50:	0.15073				

PER QUETELET 21 TTO C
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:
QUETELET<0.081117

Media: 404.825	Desv. Típ: 0.31897	Err. est.: 0.026958	Tam.: 140
----------------	--------------------	---------------------	-----------

MAXIMO1 Transf.:
QUETELET>0.24401

Media: 404.8156	Desv. Típ: 0.29744	Err. est.: 0.025049	Tam.: 141
-----------------	--------------------	---------------------	-----------

Diferencia: 0.0093972	Err. est: 0.03679	t : 0.25543	gl: 279
-----------------------	-------------------	-------------	---------

Prob.: 0.79839 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI	F: 1.1501	gl: 139,140	r: 0.20494
-----------------	-----------	-------------	------------

CME MAXIMO1/QUETELET<0.081117/QUETELET>0.24401

Tabla XXI F: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice de Superficie Corporal de Quetelet: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
QUETELET	-0.016326	0.026828	1391	-0.068828	0.036265

COR MAXIMO1:QUETELET

MAXIMO1

21 TTD C

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
QUETELET	0.070871	0.037782	699	-0.0033038	0.14427

COR MAXIMO1:QUETELET/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMANO	LIM. INF.	LIM. SUP.
QUETELET	-0.11951	0.037796	692	-0.19233	-0.045387

COE. MAXIMO1:QUETELET/SEXO=VARON

Tabla XXII A: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Índice de Masa Corporal de Rorher: Media y Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV						
VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
ROHER	0.066773	0.042473	0.0010652	0.0028337	0.4034	1590

Diferencia máx. teórica: 0.030596 ($p < 0.1$) 0.034107 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.088162

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

NOR ROHER

ESTADISTICA BASICA

15 ANTICONCEP

Variable: ROHER

Transf.:

Condición:

Media: 0.066773 Desv. Típ: 0.042473 Tamaño: 1590

Mínimo: 0.0028337 Máximo: 0.4034 Rango: 0.40057

Coef. Var: 63.6077 Err. est. media: 0.0010652

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 0.064686 , 0.068861

BAS ROHER

Tabla XXII B: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Índice de Masa Corporal de Rorher: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: ROHER
Condición:

Moda:	0.037037	Frecuencia:	17	Tamaño:	1590
Percen. 5:	0.012453	Percen. 10:	0.021122	Percen. 25:	0.037684
Percen. 95:	0.14445	Percen. 90:	0.12028	Percen. 75:	0.086681
Percen. 50:	0.058146				

PER ROHER

22 DIABETES C

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
PORFIRINUR Transf.:

ROHER<0.021122

Media: 62.2642	Desv. Típ: 34.6416	Err. est.: 2.7473	Tam.: 159
----------------	--------------------	-------------------	-----------

PORFIRINUR Transf.:

ROHER>0.12028

Media: 73.9937	Desv. Típ: 37.9047	Err. est.: 3.006	Tam.: 159
----------------	--------------------	------------------	-----------

Diferencia: -11.7296	Err. est: 4.0723	t : -2.8803	gl: 318
----------------------	------------------	-------------	---------

Prob.: 0.0039728 SIGNIFICATIVO (p < 0.01)

Var. Homog.: SI F: 1.1973 gl: 158,158 r: 0.12946

CME PORFIRINUR/ROHER<0.021122/ROHER>0.12028

Tabla XXII C: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Índice de Masa Corporal de Rorher
Correlación general y por sexos.

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ROHER	0.026523	0.025085	1590	-0.022667	0.075585

COR PORFIRINUR;ROHER

PORFIRINUR

15 ANT

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ROHER	-0.11823	0.035218	797	-0.18615	-0.049186

COR PORFIRINUR;ROHER/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ROHER	0.15584	0.035122	793	0.087163	0.22304

COR PORFIRINUR;ROHER/SEXO=VARON

Tabla XXII D: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice de Masa Corporal de Rorher: Media y Ajuste a la Normal.

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
ROHRER	0.06756	0.04261	0.0011425	0.0028337	0.4034	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 ($p < 0.1$) 0.036485 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.069493

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

NOF ROHRER

21 TTO C

ESTADISTICA BASICA

Variable: ROHRER

Transf.:

Condición:

Media: 0.06756 Desv. Tip: 0.04261 Tamaño: 1391

Mínimo: 0.0028337 Máximo: 0.4034 Rango: 0.40057

Coef. Var: 63.0693 Err. est. media: 0.0011425

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 0.065321 , 0.069799

BAS ROHRER

Tabla XXII E: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice de Masa Corporal de Rorher: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: ROHRER
Condición:

Moda:	0.037037	Frecuencia:	13	Tamaño:	1391
Percen. 5:	0.013027	Percen. 10:	0.023103	Percen. 25:	0.038471
Percen. 95:	0.14632	Percen. 90:	0.12054	Percen. 75:	0.088173
Percen. 50:	0.058517				

PER ROHRER

21 TTD C

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)

MAXIMO1 Transf.:

ROHRER<0.023103

Media: 404.825	Desv. Tip: 0.31897	Err. est.: 0.026958	Tam.: 140
----------------	--------------------	---------------------	-----------

MAXIMO1 Transf.:

ROHRER>0.12054

Media: 404.8145	Desv. Tip: 0.29634	Err. est.: 0.025226	Tam.: 139
-----------------	--------------------	---------------------	-----------

Diferencia: 0.010507	Err. est: 0.03694	t : 0.28444	gl: 278
----------------------	-------------------	-------------	---------

Prob.: 0.77607 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.1586 gl: 139,137 r: 0.19432

CME MAXIMO1/ROHRER<0.023103/ROHRER>0.12054

Tabla XXII F: Relación entre λ máxima de excitación e, Índice de Masa Corporal de Rohrer: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ROHRER	-0.017361	0.026828	1391	-0.069858	0.035232

COR MAXIMO1;ROHRER

MAXIMO1

21 TTO C

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ROHRER	0.058995	0.037812	699	-0.015228	0.13257

COR MAXIMO1;ROHRER/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ROHRER	-0.10672	0.037852	692	-0.17982	-0.032443

COR MAXIMO1;ROHRER/SEXO=VARON

**Tabla XXIII A: Relación entre la excreción de porfirinas por orina,
en g./L. y, la menstruación: ANOVA.**

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: MUJERES
Total respuestas = 791 Total casos = 791

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
PREMENAR	107	13.5272	13.5272
MENSTRUUA	469	59.292	59.292
POSMENOP	215	27.1808	27.1808

SEXO=MUJER

FRE MUJERES/SEXO=MUJER

ESTADISTICA BASICA

2 APEL T

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMANO	MINIMO	MAXIMO	TRANSE
PREMENAR	70.7944	36.9823	107	10	169	
MENSTRUUA	84.1853	44.9471	469	0.1	209	
POSMENOP	57.4326	37.2401	215	5	200	

AN1 PORFIRINUR;MUJERES/SEXO=MUJER

Tabla XXIII B: Relación entre la excreción de porfirinas por orina, en g./L. y, la menstruación: ANOVA.

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

SEXO=MUJER

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	53902.8893	2	30.6189	0	p < 0.001
ERROR	1760.4437	788			
TOTAL	1892.4498	790			

Media global = 75.1023

AN1 PORFIRINUR;MUJERES/SEXO=MUJER

2 APEL T

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 1760.4437, gl = 788)

VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
MENSTRUUA	POSMENOP	26.7527	10.8484	3	p < 0.01	4.12
MENSTRUUA	PREMENAR	13.3909	4.2129	2	p < 0.01	3.64
PREMENAR	POSMENOP	13.3618	3.8067	2	p < 0.01	3.64

AN1 PORFIRINUR;MUJERES/SEXO=MUJER

Tabla XXIII C: Relación entre λ máxima de excitación y, la menstruación: ANOVA.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: MUJERES

Total respuestas = 693 Total casos = 693

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
PREMENAR	99	14.2857	14.2857
MENSTRUA	425	61.3276	61.3276
POSMENOP	169	24.3867	24.3867

SEXO=MUJER

FRE MUJERES/SEXO=MUJER

1 NOMBRE T

ESTADISTICA BASICA

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMANO	MINIMO	MAXIMO	TRANSE
PREMENAR	404.7071	0.31045	99	404.2	405.4	
MENSTRUA	404.8202	0.33088	425	404.2	405.4	
POSMENOP	404.8604	0.36306	169	404	405.4	

AN1 MAXIMO1;MUJERES/SEXO=MUJER

Tabla XXIII D: Relación entre λ máxima de excitación y, la menstruación: ANOVA.

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

SEXO=MUJER

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	0.7558	2	6.6899	0.0013256	p < 0.01
ERROR	0.11298	690			
TOTAL	0.11483	692			

Media global = 404.8139

AN1 MAXIMO1:MUJERES/SEXO=MUJER

1 NOMBRE

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 0.11298, gl = 690)

VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
POSMENOP	PREMENAR	0.15328	5.0958	3	p < 0.01	4.12
POSMENOP	MENSTRUA	0.04012	1.8582	2	NO	2.77
MENSTRUA	PREMENAR	0.11316	4.2668	2	p < 0.01	3.84

AN1 MAXIMO1:MUJERES/SEXO=MUJER

Tabla XXIV A: Relación entre la excreción de porfirinas por orina, en g./L. y, el consumo de estrógenos: Porcentaje de casos y Comparación de Medias.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: ANTICONCEP

Total respuestas = 791 Total casos = 797

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NO	737	93.1732	92.4718
SI	54	6.8268	6.7754

FRE ANTICONCEP 15 ANTICONCEP
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
PORFIRINUR Transf.:
ANTICONCEP=SI

Media: 87.3519 Desv. Típ: 39.023 Err. est.: 5.3104 Tam.: 54

ANTICONCEP=NO PORFIRINUR Transf.:

Media: 74.2047 Desv. Tip: 43.7015 Err. est.: 1.6098 Tam.: 737

Diferencia: 13.1471 Err. est: 6.119 t : 2.1486 gl: 789

Prob.: 0.031667 SIGNIFICATIVO (p < 0.05)

Var. Homog.: SI F: 1.2542 gl: 738,53 r: 0,15142

CME PORFIRINUR/ANTICONCEP=SI/ANTICONCEP=NO

Tabla XXIV B: Relación entre λ máxima de excitación y, el consumo de estrógenos orales: Porcentajes de Casos y Comparación de Medias.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: ANTICONCEPCION

Total respuestas = 693 Total casos = 699

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NO	641	92.4964	91.7024
SI	52	7.5036	7.4392

SEXO=MUJER

FRE ANTICONCEPTIV/SEXO=MUJER 8 PESO N
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:

ANTICONCEPTIV=NO

Media: 404.8178 Desv. Típ: 0.34167 Err. est.: 0.013495 Tam.: 841

ANTICONCEPTIV=SI MAXIMO1 Transf.:

Media: 404.7673 Desv. Típ: 0.30145 Err. est.: 0.041803 Tam.: 52

Diferencia: 0.050321 Err. est: 0.04886 t : 1.0299 gl: 691

Prob.: 0.30306 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.2846 gl: 640,51 r: 0.13249

CME MAXIMO1/ANTICONCEPTIV=NO/ANTICONCEPTIV=SI

Tabla XXV A: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la glucemia: Media y Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV						
VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
GLUCOSA	93.3327	17.6159	0.44178	54	310	1590

Diferencia máx. teórica: 0.030596 (p > 0.1) 0.034107 (p < 0.05)

Diferencia máxima observada: 0.14939

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p < 0.05)

NOR GLUCOSA

15 ANTICONC

ESTADISTICA BASICA

Variable: GLUCOSA Transf.:

Condición:

Media: 93.3327 Desv. Típ: 17.6159 Tamaño: 1590

Mínimo: 54 Máximo: 310 Rango: 256

Coef. Var: 18.8743 Err. est. media: 0.44178

Intervalo confianza (p < 0.05) para la media: 92.4668 , 94.1986

BAS GLUCOSA

Tabla XXV B: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la glucemia: Percentiles, Moda y Comparación de Medias.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: GLUCOSA
Condición:

Moda:	90	Frecuencia:	75	Tamaño:	1590
Percen. 5:	76	Percen. 10:	79	Percen. 25:	84
Percen. 95:	114	Percen. 90:	108	Percen. 75:	96
Percen. 50:	91				

PER GLUCOSA

15 ANTICOR

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: GLUCOSA1

Total respuestas = 1590 Total casos = 1590

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
HIPOGLU	14	0.8805	0.8805
NORMOGLU	1448	91.0692	91.0692
HIPERGLU	128	8.0503	8.0503

FRE GLUCOSA1

Tabla XXV C: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la glucemia: ANOVA.

ESTADISTICA BASICA

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMANO	MINIMO	MAXIMO	TRANSE
HIPOGLU	99.8571	40.6975	14	41	172	
NORMOGLU	75.3174	41.2195	1448	0.1	209	
HIPERGLU	79.6328	42.1452	128	5	205	

AN1 PORFIRINUR;GLUCOSA1

15 ANTICON

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	5154.8304	2	3.0236	0.048907	p < 0.05
ERROR	1704.8739	1587			
TOTAL	1709.2162	1589			

Media global = 75.8809

AN1 PORFIRINUR;GLUCOSA1

Tabla XXV D: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la glucemia: ANOVA.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 1704.8738, gl = 1587)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
HIPOGLU	NORMOGLU	24.5397	3.1298	3	NO	3.31
HIPOGLU	HIPERGLU	20.2243	2.4608	2	NO	2.77
HIPERGLU	NORMOGLU	4.3154	1.8029	2	NO	2.77

AN1 PORFIRINUR;GLUCOSA1

15 ANTI

Filas: GLUCOSA1 Columnas: SEXO

MEDIAS	MUJER	VARON
HIPOGLU	103.1	91.75
NORMOGLU	74.7921	75.8834
HIPERGLU	72.8058	82.3043

AN2 PORFIRINUR;GLUCOSA1;SEXO

Tabla XXV E: Relación entre λ máxima de excitación y, la glucemia: Media y Ajuste a la Normal.

ESTADISTICA BASICA

BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV						
VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
GLUCOSA	93.718	17.4755	0.46856	54	279	1391

Diferencia máx. teórica: 0.032711 ($p < 0.1$) 0.036465 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.14822

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

NOR GLUCOSA

22 DIABETE

ESTADISTICA BASICA

Variable: GLUCOSA Transf.:

Condición:

Media: 93.718 Desv. Típ: 17.4755 Tamaño: 1391

Mínimo: 54 Máximo: 279 Rango: 225

Coef. Var: 18.6473 Err. est. media: 0.46856

Intervalo confianza ($p < 0.05$) para la media: 92.7977 , 94.6344

BAS GLUCOSA

Tabla XXV F: Relación entre λ máxima de excitación y, la glucemia: Percentiles, Moda y Porcentajes de Casos.

CALCULO DE PERCENTILES Y MODA

Variable: GLUCOSA
Condición:

Moda:	90	Frecuencia:	66	Tamaño:	1391
Percen. 5:	77	Percen. 10:	79	Percen. 25:	85
Percen. 95:	115	Percen. 90:	108	Percen. 75:	99
Percen. 50:	91				

PER GLUCOSA

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: GLUCOSA1

22 DIA

Total respuestas = 1391 Total casos = 1391

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
HIPOGLU	12	0.86269	0.86269
NORMOGLU	1258	90.4385	90.4385
HIPERGLU	121	8.6988	8.6988

FRE GLUCOSA1

Tabla XXV G: Relación entre λ máxima de excitación y, la glucemia: ANOVA.

ESTADISTICA BASICA

NOMBRE	MEDIA	DESV. TIP.	TAMANO	MINIMO	MAXIMO	TRANSF
HIPOGLU	404.8	0.34378	12	404.4	405.5	
NORMOGLU	404.8285	0.32202	1258	404	405.5	
HIPERGLU	404.7582	0.28777	121	404.2	405.4	

AN1 MAXIMO1;GLUCOSA1

ANALISIS DE LA VARIANZA 1 FACTOR

22 DIABETI

FUENTE VAR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FACTOR	0.29187	2	2.8613	0.057529	p < 0.1
ERROR	0.102	1388			
TOTAL	0.10228	1390			

Media global = 404.822

AN1 MAXIMO1;GLUCOSA1

Tabla XXV H: Relación entre λ máxima de excitación y, la glucemia: ANOVA de Glucemia y por sexos.

PRUEBA DE NEWMAN-KEULS (VR = 0.102, gl = 1388)						
VARIABLE1	VARIABLE2	DIFERENCIA	Q EXPER.	R	Niv. Sig.	Q TEOR.
NORMOGLU	HIPERGLU	0.072339	3.3653	3	p < 0.05	3.31
NORMOGLU	HIPOGLU	0.028537	0.43566	2	NO	2.77
HIPOGLU	HIPERGLU	0.043802	0.64084	2	NO	2.77

AN1 MAXIMO1;GLUCOSA1

Filas: GLUCOSA1 Columnas: SEXO

22 DIA

MEDIAS	MUJER	VARON
HIPOGLU	404.7444	404.9667
NORMOGLU	404.8133	404.8452
HIPERGLU	404.8441	404.7218

AN2 MAXIMO1;GLUCOSA1;SEXO

Tabla XXV I: Correlación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la Glucemia en mg./dL.: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
GLUCOSA	0.010021	0.025093	1590	-0.039159	0.059152

COR PORFIRINUR;GLUCOSA

PORFIRINUR

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
GLUCOSA	-0.050289	0.035421	797	-0.11932	0.019224

COR PORFIRINUR;GLUCOSA/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
GLUCOSA	0.059024	0.035494	793	-0.01064	0.12812

COR PORFIRINUR;GLUCOSA/SEXO=VARON

Tabla XXV J: Relación entre λ máxima de excitación en Nm. y, la glucemia en mg./dL.: Correlación Global y por Sexos.

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
GLUCOSA	-0.035994	0.026814	1391	-0.088388	0.016598

COR MAXIMO1;GLUCOSA

MAXIMO1

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
GLUCOSA	0.063876	0.0378	699	-0.01033	0.13738

COR MAXIMO1;GLUCOSA/SEXO=MUJER

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
GLUCOSA	-0.12698	0.037761	692	-0.19962	-0.052947

COR MAXIMO1;GLUCOSA/SEXO=VARON

Tabla XXVII A: Relación entre la excreción de porfirinas, en g./L. y, el consumo de medicamentos: Porcentaje de casos y Comparación de Medias.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: FARMACOS
Total respuestas = 1584 Total casos = 1584

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NO	1456	91.9192	91.9192
SI	128	8.0808	8.0808

FRE FARMACOS 15 ANTICONCE
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
PORFIRINUR Transf.:

FARMACOS=SI

Media: 77.8203 Desv. Típ: 44.8966 Err. est.: 3.9683 Tam.: 128

PORFIRINUR Transf.:

FARMACOS=NO

Media: 75.7479 Desv. Típ: 41.052 Err. est.: 1.0759 Tam.: 1456

Diferencia: 2.0724 Err. est: 3.8143 t : 0.54331 gl: 1582

Prob.: 0.58692 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.1961 gl: 127,1455 r: 0.075096

CME PORFIRINUR/FARMACOS=SI/FARMACOS=NO

Tablas XXVII B y C: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el consumo de medicamentos: ANOVA para medicamentos y sexos.

PORFIRINUR ANOVA 2 FACTORES (FARMACOS/SEXO)

FACTOR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FARMACOS	28.8151	1	1.538	0.2151	NO
SEXO	50.9318	1	2.6272	0.10524	NO
INTERACC.	34.9664	1	1.8037	0.17946	NO
RESIDUAL	19.386	1580			

AN2 PORFIRINUR;FARMACOS;SEXO

MEDIAS	MUJER	VARON
NO	75.1127	76.3361
SI	74.6598	87.7097

AN2 PORFIRINUR;FARMACOS;SEXO

Filas: FARMACOS Columnas: SEXO

15 ANTI

TAMANOS	MUJER	VARON
NO	700	756
SI	97	31

Tabla XXVIII A: Relación entre λ máxima de excitación y, el consumo de medicamentos: Porcentaje de Casos y Comparación de Medias.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: FARMACOS
Total respuestas = 1386 Total casos = 1386

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NO	1278	92.2078	92.2078
SI	108	7.7922	7.7922

FRE FARMACOS 8 PESO N
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:
FARMACOS=SI

Media: 404.8194 Desv. Típ: 0.3468 Err. est.: 0.033371 Tam.: 108

MAXIMO1 Transf.:
FARMACOS=NO

Media: 404.8228 Desv. Típ: 0.3178 Err. est.: 0.0088897 Tam.: 1278

Diferencia: -0.0034038 Err. est: 0.03208 t : -0.1061 gl: 1384

Prob.: 0.9155 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.1909 gl: 107,1277 r: 0.097295

CME MAXIMO1/FARMACOS=SI/FARMACOS=NO

Tabla XXVIII B y C: Relación entre λ máxima de excitación y, el consumo de medicamentos: ANOVA para medicamentos y sexos.

MAXIMO1 ANOVA 2 FACTORES (FARMACOS/SEXO)

FACTOR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
FARMACOS	1.907E-06	1	0.0014488	1	NO
SEXO	0.00030422	1	0.23108	1	NO
INTERACC.	0	1	0	1	NO
RESIDUAL	0.0013165	1382			

MEDIAS	MUJER	VARON
NO	404.8137	404.8314
SI	404.815	404.8321

AN2 MAXIMO1;FARMACOS;SEXO

Filas: FARMACOS Columnas: SEXO

9 PORFIRE

TAMANOS	MUJER	VARON
NO	619	659
SI	80	28

AN2 MAXIMO1;FARMACOS;SEXO

Tabla XXIX A: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g/L. y, la diabetes: Porcentaje de Casos y Comparación de Medias..

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: DIABETES
Total respuestas = 1587 Total casos = 1587

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NO	1555	97.9836	97.9836
SI	32	2.0164	2.0164

FRE DIABETES

15 ANTICO

COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
PORFIRINUR Transf.:

DIABETES=SI

Media: 88.7187 Desv. Típ: 33.6051 Err. est.: 5.9406 Tam.: 32

PORFIRINUR Transf.:

DIABETES=NO

Media: 75.9753 Desv. Típ: 41.4546 Err. est.: 1.0513 Tam.: 1555

Diferencia: -7.2566 Err. est: 7.3784 t : -0.98349 gl: 1585

Prob.: 0.32537 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.5217 gl: 1554,31 : 0.07381

CME PORFIRINUR/DIABETES=SI/DIABETES=NO

Tabla XXIX B y C: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la diabetes: ANOVA para medicamentos y sexos.

PORFIRINUR ANOVA 2 FACTORES (DIABETES/SEXO)

FACTOR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
DIABETES	104.5498	1	1.5583	0.2121	NO
SEXO	58.0995	1	0.86594	1	NO
INTERACC.	34.8033	1	0.51872	1	NO
RESIDUAL	67.094	1583			

MEDIAS	MUJER	VARON
NO	75.1244	76.8473
SI	59	72.5217

AN2 PORFIRINUR;DIABETES;SEXO

Filas: DIABETES Columnas: SEXO

15 ANT

TAMANOS	MUJER	VARON
NO	787	768
SI	9	23

AN2 PORFIRINUR;DIABETES;SEXO

Tabla XXIX D: Relación entre λ máxima de excitación y, la diabetes: Porcentaje de Casos y Comparación de Medias.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS: DIABETES
Total respuestas = 1388 Total casos = 1388

NOMBRE	FA	% RESP.	% CASOS
NO	1358	97.8386	97.8386
SI	30	2.1614	2.1614

FRE DIABETES 9 PORFIRIN
COMPARACION DE DOS MEDIAS (MUESTRAS INDEPENDIENTES)
MAXIMO1 Transf.:

DIABETES=SI

Media: 404.84 Desv. Tip: 0.33384 Err. est.: 0.06095 Tam.: 30

MAXIMO1 Transf.:
DIABETES=NO

Media: 404.8208 Desv. Tip: 0.31919 Err. est.: 0.0086616 Tam.: 1358

Diferencia: 0.019234 Err. est: 0.058974 t : 0.32615 gl: 1386

Prob.: 0.74431 NO SIGNIFICATIVO

Var. Homog.: SI F: 1.0939 gl: 29,1357 pr: 0.33461

CME MAXIMO1/DIABETES=SI/DIABETES=NO

Tabla XXIX E y F: Relación entre λ máxima de excitación y, la diabetes: ANOVA para glucemia y sexos.

MAXIMO1 ANOVA 2 FACTORES (DIABETES/SEXO)

FACTOR	VARIANZA	G.L.	F	PR	NIVEL SIG.
DIABETES	0.002924	1	0.66098	1	NO
SEXO	0.0042934	1	0.97055	1	NO
INTERACC.	0.0071354	1	1.613	0.20429	NO
RESIDUAL	0.0044237	1384			

MEDIAS	MUJER	VARON
NO	404.8114	404.8304
SI	404.95	404.8

AN2 MAXIMO1;DIABETES;SEXO

9 PORFIRIN

Filas: DIABETES Columnas: SEXO

TAMANOS	MUJER	VARON
NO	690	668
SI	8	22

AN2 MAXIMO1;DIABETES;SEXO

Tabla XXX A: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la Diabetes Gestacional e Histerectomía.

SEXO=MUJER		PORFIRINUR			
—————		ESTIMACION (p < 0.05) —————			
Media:		75.0576			
Lim. Inferior:	72.0462	Lim. superior:		78.068	
Desv. típica:		43.3749			
Lim. Inferior:	41.3563	Lim. superior:		45.6308	
Err.est. media:	1.5364	Min.:	0.1	Máx.:	209 Tam.: 797
—————		CONTRASTE DE HIPOTESIS —————BILATERAL —————			
Unilateral:	71.68	t de Student:	2.2114	gl:	796
Bilateral:		Pr.: 0.02701	SIGNIFICATIVO (p < 0.05)		

MED PORFIRINUR/SEXO=MUJER		PORFIRINUR				1 NOMBRE T
SEXO=MUJER		ESTIMACION (p < 0.05)				
Lim. Inferior:	72.0462	Media:	75.0576	Lim. superior:	78.068	
Lim. Inferior:	41.3563	Desv. típica:	43.3749	Lim. superior:	45.6308	
Err.est. media:	1.5364	Min.:	0.1	Máx.:	209 Tam.: 797	
CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—						
Unilateral:	79.66	t de Student:	2.9955	gl:	796	
Bilateral:		Pr.:	0.00274	SIGNIFICATIVO (p < 0.01)		

MED PORFIRINUR/SEXO=MUJER

Tabla XXX B: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, el Embarazo.

PORFIRINUR

SEXO=MUJER

ESTIMACION (p < 0.05)							
Lim. Inferior:		72.0462	Media:		75.0576	Lim. superior:	
Lim. Inferior:		41.3563	Desv. típica:		43.3749	Lim. superior:	
Err.est. media:		1.5364	Min.:	0.1	Máx.:	209	Tam.:
CONTRASTE DE HIPOTESIS — BILATERAL —							
Unilateral: 93		t de Student:		11.6781	gl:	798	
Bilateral:		Pr.: 0.00000		SIGNIFICATIVO (p < 0.001)			

MED PORFIRINUR/SEXO=MUJER

Tabla XXX C: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la Enfermedad Mental y la Hepatopatía.

PORFIRINUR

ESTIMACION ($p < 0.05$)

Media: 75.8809

Lim. Inferior: 73.8487 Lim. superior: 77.913

Desv. típica: 41.3427

Lim. Inferior: 39.9598 Lim. superior: 42.8388

Err.est. media: 1.0368 Min.: 0.1 Máx.: 209 Tam.: 1590

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral: 100.67 t de Student: 23.909 gl: 1589

Bilateral: Pr.: 0.00000 SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)

MED PORFIRINUR

1 NOMBRE T

PORFIRINUR

ESTIMACION ($p < 0.05$)

Media: 75.8809

Lim. Inferior: 73.8487 Lim. superior: 77.913

Desv. típica: 41.3427

Lim. Inferior: 39.9598 Lim. superior: 42.8388

Err.est. media: 1.0368 Min.: 0.1 Máx.: 209 Tam.: 1590

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral: 64.56 t de Student: 10.9189 gl: 1589

Bilateral: Pr.: 0.00000 SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)

MED PORFIRINUR

Tabla XXX D: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la Hipertensión Arterial y las Cardiopatías.

PORFIRINUR

ESTIMACION ($p < 0.05$)					
Lim. Inferior:		73.8487	Media:	75.8809	Lim. superior:
					77.913
Lim. Inferior:		39.9596	Desv. típica:	41.3427	Lim. superior:
					42.8388
Err. est. media:	1.0368	Min.:	0.1	Máx.:	209 Tam.: 1590
CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—					
Unilateral:	76.8	t de Student:	0.88649	gl:	1589
Bilateral:		Pr.:	0.37536	NO SIGNIFICATIVO	

MED PORFIRINUR

22 DIABETES C

PORFIRINUR

ESTIMACION ($p < 0.05$)					
Lim. Inferior:		73.8487	Media:	75.8809	Lim. superior:
					77.913
Lim. Inferior:		39.9596	Desv. típica:	41.3427	Lim. superior:
					42.8388
Err. est. media:	1.0368	Min.:	0.1	Máx.:	209 Tam.: 1590
CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—					
Unilateral:	78	t de Student:	2.0439	gl:	1589
Bilateral:		Pr.:	0.04097	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

MED PORFIRINUR

Tabla XXX E: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, otros diagnósticos.

PORFIRINUR

ESTIMACION ($p < 0.05$)

Lim. Inferior:	73.8487	Media:	75.8809	Lim. superior:	77.913		
Lim. Inferior:	39.9596	Desv. típica:	41.3427	Lím. superior:	42.8388		
Err.est. media:	1.0368	Min.:	0.1	Máx.:	209	Tam.:	1590

CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—

Unilateral:	67.52	t de Student:	6.064	gl:	1589
Bilateral:		Pr.: 0.00000	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)		

MED PORFIRINUR

Tabla XXX F: Relación entre la excreción urinaria de porfirinas, en g./L. y, la Hiperlipemia y la Arteriosclerosis.

PORFIRINUR

ESTIMACION (p < 0.05)					
Lim. Inferior:		73.8487	Media:	75.8809	Lim. superior:
					77.913
Lim. Inferior:		39.9596	Desv. típica:	41.3427	Lim. superior:
					42.8388
Err. est. media:	1.0368	Min.:	0.1	Máx.:	209 Tam.: 1590
CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—					
Unilateral:	58	t de Student:	17.246	gl:	1589
Bilateral:		Pr.: 0.00000	SIGNIFICATIVO (p < 0.001)		

MED PORFIRINUR

PORFIRINUR

22 DIABETES C

ESTIMACION (p < 0.05)					
Lim. Inferior:		73.8487	Media:	75.8809	Lim. superior:
					77.913
Lim. Inferior:		39.9596	Desv. típica:	41.3427	Lim. superior:
					42.8388
Err. est. media:	1.0368	Min.:	0.1	Máx.:	209 Tam.: 1590
CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—					
Unilateral:	68.71	t de Student:	17.246	gl:	1589
Bilateral:		Pr.: 0.00000	SIGNIFICATIVO (p < 0.001)		

MED PORFIRINUR

Tabla XXX G: Relación entre λ máxima de excitación y, la Enfermedad Mental y la Hepatopatía.

MAXIMO1

ESTIMACION ($p < 0.05$)

Lim. Inferior:	404.8052	Media:	404.822	Lim. superior:	404.8388
Desv. típica:		0.3198			
Lim. Inferior:	0.30839	Lim. superior:	0.33221		
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5
				Tam.:	1391

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral:	404.7	t de Student:	14.2279	gl:	1390
Bilateral:		Pr.:	0.00000	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

MED MAXIMO1

1 NOMBRE T

MAXIMO1

ESTIMACION ($p < 0.05$)

Lim. Inferior:	404.8052	Media:	404.822	Lim. superior:	404.8388
Desv. típica:		0.3198			
Lim. Inferior:	0.30839	Lim. superior:	0.33221		
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5
				Tam.:	1391

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral:	404.73	t de Student:	10.7292	gl:	1390
Bilateral:		Pr.:	0.00000	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

MED MAXIMO1

Tabla XXX H: Relación entre λ máxima de excitación y, el Embarazo.

MAXIMO1

ESTIMACION (p < 0.05)					
Lim. Inferior:	404.8052	Media:	404.822	Lim. superior:	404.8388
Lim. Inferior:	0.30839	Desv. típica:	0.3198	Lim. superior:	0.33221
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5 Tam.: 1391
CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—					
Unilateral:	404.68	t de Student:	16.5603	gl:	1390
Bilateral:		Pr.: 0.00000	SIGNIFICATIVO (p < 0.001)		

MED MAXIMO1

Tabla XXX I: Relación entre λ máxima de excitación y, la Hipertensión Arterial y las Cardiopatías.

MAXIMO1

ESTIMACION ($p < 0.05$)

		Media:	404.822			
Lim. Inferior:	404.8052			Lim. superior:	404.8388	
<hr/>						
		Desv. típica:	0.3198			
Lim. Inferior:	0.30839			Lim. superior:	0.33221	
<hr/>						
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5	Tam.: 1391

CONTRASTE DE HIPOTESIS — BILATERAL —

Unilateral:	404.87	t de Student:	5.5981	gl:	1390
Bilateral:		Pr.:	0.00000	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

MED MAXIMO1

1 NOMBRE T

MAXIMO1

ESTIMACION ($p < 0.05$)

Lim. Inferior:	404.8052	Media:	404.822	Lim. superior:	404.8388		
Lim. Inferior:	0.30839	Desv. típica:	0.3198	Lim. superior:	0.33221		
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5	Tam.:	1391

CONTRASTE DE HIPOTESIS — BILATERAL —

Unilateral:	404.84	t de Student:	2.0994	gl:	1390
Bilateral:		Pr.:	0.03578	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

MED MAXIMO1

Tabla XXX J: Relación entre λ máxima de excitación y, la Hiperlipemia y la Arteriosclerosis.

MAXIMO1

ESTIMACION (p < 0.05)

		Media:	404.822		
Lim. Inferior:	404.8052			Lim. superior:	404.8388
		Desv. típica:	0.3198		
Lim. Inferior:	0.30839			Lim. superior:	0.33221
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5
				Tam.:	1391

CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—

Unilateral:	404.8	t de Student:	2.5855	gl:	1390
Bilateral:		Pr.:	0.01030	SIGNIFICATIVO (p < 0.05)	

MED MAXIMO1

1 NOMBRE T

MAXIMO1

ESTIMACION (p < 0.05)

		Media:	404.822			
Lim. Inferior:	404.8052			Lim. superior:	404.8388	
<hr/>						
		Desv. típica:	0.3198			
Lim. Inferior:	0.30839			Lim. superior:	0.33221	
<hr/>						
Err.est. media:	0.0085746	Min.:	404	Máx.:	405.5	Tam.: 1391

CONTRASTE DE HIPOTESIS —BILATERAL—

Unilateral:	405	t de Student:	20.7591	gl:	1390
Bilateral:		Pr.:	0.00000	SIGNIFICATIVO (p < 0.001)	

MED MAXIMO1

Tabla XXX K: Relación entre λ máxima de excitación y, la Diabetes Gestacional e Histerectomía.

MAXIMO1

SEXO=MUJER

ESTIMACION (p < 0.05)

Media: 404.8139
Lim. Inferior: 404.7888 Lim. superior: 404.8389

Desv. típica: 0.33811
Lim. Inferior: 0.32137 Lim. superior: 0.35696

Err.est. media: 0.012789 Min.: 404 Máx.: 405.4 Tam.: 699

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral: 404.91 t de Student: 7.5163 gl: 698

Bilateral: Pr.: 0.00000 SIGNIFICATIVO (p < 0.001)

MED MAXIMO1/SEXO=MUJER

1 NOMBRE T

MAXIMO1

SEXO=MUJER

ESTIMACION (p < 0.05)

Media: 404.8139
Lim. Inferior: 404.7888 Lim. superior: 404.8389

Desv. típica: 0.33811
Lim. Inferior: 0.32137 Lim. superior: 0.35696

Err.est. media: 0.012789 Min.: 404 Máx.: 405.4 Tam.: 699

CONTRASTE DE HIPOTESIS ———BILATERAL ———

Unilateral: 404.8 t de Student: 1.0851 gl: 698

Bilateral: Pr.: 0.27787 NO SIGNIFICATIVO

MED MAXIMO1/SEXO=MUJER

BIBLIOGRAFIA

1. Enríquez de Salamanca. R. Porfirias y Porfirinopatías. Puesta al Día. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 1988; 73, Supl. I. :130-137.
2. Battle A. "Tetrapyrrole Biosynthesis". Semin. Dermatol. 1986; 5: 70-87.
3. Moore M. y Disler, P. "Chemistry and biochemistry of porphyrins and porphyrias". Clin. Dermatol. 1985; 3: 7-23
4. Battle A, Magnin P, Wider E.A. "Porfirinas y Porfirias". Ed. Universitaria. Buenos Aires. 1981.
5. Granick S, Sassa, S. ALA-S and the control of heme. Metabolic Regulation (Ed). N.Y. and London Academic Press. 1971; pp: 77-141.
6. Enríquez de Salamanca. R. Porfirias, errores congénitos del metabolismo. An. Méd. Intern. 1985; 2: 415-421.
7. Moore M., McColl K., Rimington C., Goldberg A. Disorders of porphyrin metabolism. (ed) Plenum, New York, 1987.
8. Bickers DR. Porphyria. Basic Science Aspects. Dermatol. Clin.; 1986; 4: 277-290.
9. Eales L. Clinical chemistry of porphyrins. En "The porphyrins. V.6: Biochemistry. Part A". Dolphin (ed). Academic Press N.Y. 1979; 663-804.
10. Verneuil H, Grandchamp B, Nordmann Y. Some Kinetic properties of human red cell uroporphyrinogen decarboxylase. Biochim. Biophys. Acta 1980; 611: 174-186.
11. Battle A, Benson A, Rimington C. Purification and properties of coproporphyrinogenase. Biochem. J. 1965; 97: 73-75.
12. Kappas A, Sassa A, Anderson KE. "The Porphyrins" En: The metabolic basis of inherited disease. Stanbury J.B. et al (eds). MacGraw-Hill N.Y. 1984; 1301-1384.
13. Berlin A, Schaller KM. European Standardized method for the determination of δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. Z.Klin. Chem. Klin. Biochem. 1974; 12: 389-390.
14. Watanabe N, Hayashi N, Kikuchi G. δ -aminolevulinic acid synthase isozymes in the rat liver and erythroid cells of chicken. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983; 113: 337-383.
15. Sano S, Rimington C. "Excretion of various porphyrins and their corresponding porphyrinogens by rabbits after IV injection". Biochem, J, 1983; 86: 203-211.
16. Rimington C. Biosynthesis of Haemoglobin. Br. Med. Bull, 1959; 15: 19-26.
17. Arnalich F, Enríquez de Salamanca R, Catalan T, Mas V. Garcia J. Alteraciones del balance excretorio coproporfirina urinaria/fecal en algunas situaciones colostáticas Rev. Clin. Esp. 1979; 155: 13-17.
18. Elder GH, Evans J. Evidence that coproporphyrinogen oxidase activity of rat liver is situated in the intermembrane space of mitochondria. Biochem. J. 1978; 172: 345-347.

19. Kappas A, Granick S. 'Steroid induction of proporphyrin synthesis in liver cell culture. *J. Biol. Chem.* 1968; 243: 346-351.
20. Topi GC, D'alessandro Gandolfo I. Correlazioni enzimatiche e chimico-cliniche nell'epatite della porfiria cutanea tarda. *Quad Silavo Diagn.* 1973; 9: 321-331.
21. Cortes M, Oliva H, Paradinas S, Hernandez-Guio C. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. *Histopathology* 1980; 4: 471-485.
22. Schuller A, Jelavic D. *Porfiria Cutanea tardía*. Toray, Barcelona. 1969.
23. Enríquez de Salamanca R, Arnalich F. Conceptos actuales sobre patogenia de la Porfiria Cutanea Tarda. *Rev. Clin. Esp.* 1979; 152: 447-445.
24. Biempica L, Kosower N, Goldfisher S. Hepatic porphyrias. Cytochemical And ultrastructural studies of liver in Acute Intermittent Porphyria and Porphyria Cutanea Tarda. *Arch. Path.* 1974; 98: 336-343.
25. Kalb E, Grossman M, Poh-Fitzpatrick M. Correlation of serum and urinary porphyrin levels in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 1289-1291.
26. Enríquez de Salamanca R, Arnalich F, Romero F, Jimenez J. Fisiopatología de la excreción de las porfirinas. *Rev. Clin. Esp.* 1979; 155: 7-11.
27. Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1980; 26: 90-95.
28. Kondo T, Kuchiba K, Shimizu Y. Coproporphyrin isomers in Dubin-Jhonson Syndrome. *Gastroenterology.* 1976; 70: 1117-1120.
29. Krassner N, Moore MR, Thomson G, Goldberg A. Depression of the erythrocyte δ -aminolevulinic acid deshydrase activity in alcoholics. *Clin. Sci.* 1974; 46: 415-417.
30. Schuller A, Jelavic J, Betancor P, Valdivieso L, Solis JA. Specificity and characteristics of porphyric hepatopathy. *Actas Congr. Intern. Med. Int. Roma.* 1978.
31. Bottomley S. Sideroblastic anaemia. *Clin. Haematol.* 1982; 11: 389-409.
32. Staven P, Romslo I, Hovig T, Emblem R. Ferrochelatase deficiency of the bone marrow in a syndrome of congenital microcytic anaemia with iron overload. *Scand. J. Haematol* 1985; 34: 204-206.
33. Kushner JB, Barbuto A, Lee GR. An inherited enzymatic defect in Porphyria Cutanea Tarda. Decreased Uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J. Clin. Invest.* 1976; 58: 1089-1097.
34. Kushner JP, Lee GR, Nacht S. 'The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda'. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 3044-3051.
35. Mc Coll M, Moore MR, Thomson G, Goldberg A. Abnormal haem biosynthesis in chronic alcoholics. *Eur. J. Clin. Invest.* 1981; 11: 461-468.
36. Shanley C, Zall S, Joubert M. Effect of ethanol on liver δ -aminolevulinic acid Synthetase in rats. *Lancet.* 1968; 1: 70-71.

37. Mc Coll K, Goldberg A. Abnormal porphyrin metabolism in diseases other than porphyria. Clin. Dermatol. 1980; 9: 427-444.
38. Rubin E, Gang H, Lieber CS. Induction and inhibition of hepatic microsomal and mitochondrial enzymes by ethanol. Lab. Invest. 1970; 20: 569-575.
39. Bloomer J, Phillips M, y cols. "Hepatic disease in Erythropoietic Protoporphyria". Am. J. Med. 1975; 58: 869-882.
40. Cripps D, Gilbert L, Goldfarb S. "Erythropoietic Protoporphyria Juvenile". J. Peds. 1977; 91: 744-48.
41. Elder G, Urquhart A, Enríquez de Salamanca R, y cols. "Immunoreactive uroporphyrinogen decarboxylase in the liver in Porphyria Cutanea Tarda". Lancet. 1985; 1: 229-32.
42. Mascaro M, Herrero C, Leche M, Muniera M. "URO-D deficiencies: Porphyria Cutanea Tarda related conditions". Semin. Dermatol. 1986; 5: 2: 115-124.
43. Elder G. "Metabolic Abnormalities in the Porphyrins". Semin. Dermatol. 1986; 5: 2: 88-98.
44. Enriquez de Salamanca R, Nuñez M, Catalan T. "Porphyria Cutanea Tarda llamada tardía aparecida en primera infancia". Med. Cut. 1973; 7: 69-76.
45. Harber L, Bicker DR, The porphyrias basic aspects; clinical diagnosis and management. En Year. Book Dermatology Pearson (Eds). Chicago, 1975; 9-47.
46. Ben-Ezzer J, Rimington C. "Abnormal excretion of the isomers of urinary coproporphyrin by patients with Dubin-Johnson syndrome in Israel". Clin. Sc. 1971; 40: 17-23.
47. Wolkoff W, Arias M. "Rotor's Syndrome: A distinct inheritable pathophysiologic entity". Am. J. Med. 1976; 60: 173-179.
48. Gitlin N: "Zieve's Syndrome and Porphyrinuria in an alcoholic" Br Med. J. 1969; 1: 96-99.
49. Palma Carlos AG, Palma Carlos ML. Administration d'oestrogenes et porphyrie cutanee dite tardive. Nouv. Press. med. 1973; 2: 1996-1999.
50. Barriere MM, Litoux P, Nedelec J, Thebaud Y. Porphyrins Cutanees apres prise de contraceptifs oraux. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1975; 82: 290-294.
51. Zaun H. Oestrogen-induzierte Porphyria Cutanea Tarda mit Onycholyse. Akt. Dermatol 1985; 11: 22-24.
52. Shimuzu Y, Naruto H, Ida S. Urinary coproporphyrin isomers in Rotor's syndrome: a study in eight families. Hepatology 1981; 1: 173-178.
53. Guerra P, Enriquez de Salamanca R, Toni P, y cols. "Estudio de la excreción urinaria de porfirinas en pacientes afectos de Hepatopatía Crónica". Gastroenterol. Hepatol. 1985; 8: 442-449.
54. Day R, Eales L. "Porphyrins in chronic renal failure". Nephron. 1980; 26: 90-95.

55. Elder G, Urquhart A. "Porphyrin metabolism as a target of exogenous chemicals". En: Occupational and environmental Chemical Hazards. (Ed). Ellis Horwood lim. N.Y. Chichester U.K. 1987; 221-230.
56. Ena J, Enriquez de Salamanca R, y cols. "Excreción de precursores porfiricos, ALA y PBG en individuos normales". Med. Clin. 1986; 86: 753-756.
57. Solis A. "Porfirias". MIR. 1979; 1: 1-20.
58. Enríquez de Salamanca R, Solis Herruzo J. "Análisis electroforético de las porfirinas urinarias en cirrosis hepática". Rev. Clin. Esp. 1977; 144: 21-23.
59. Peña ML. "Eliminación Urinaria y Fecal de porfirinas en personas normales". Tesis, Facultad de Medicina, U.C.M. 1981.
60. Enriquez de Salamanca R, Peña ML, y cols. "Quantitative and Qualitative porphyrin excretion in normal subjects". Int. J. Biochem. 1982; 14: 251-254.
61. Peña M, Olmos A, Chinarro S. y Col. "Estudio sobre el posible ritmo nictamero de la excreción urinaria de porfirinas" Biometrica 1981; 6: 103-110.
62. Bonkowsky H. "Porphyrins and heme metabolism and the porphyrias". En: Hepatology: A text book of liver Disease. Ed.: Zakim y Boyer, Saunders, Philadelphia, 1982; 351-393.
63. Disler P, Eales L. "The Biochemical diagnosis of the porphyrias". Int. J. Dermatol. 1984; 23: 2-10.
64. García A, Bravo J, Juanes A. "Genetic Porphyria Cutanea Tarda: infantile cases". XIV Intern. Congr. Derm. Padua-Venecia. Excerpta Médica, Amsterdam 1974; 423-428.
65. Mustajoki P. "Acute Intermittent Porphyria". Semin. Dermatol. 1986; 5: 2: 155-160.
66. Tschudy DP, Valsamis M, Magnusen C. "Acute Intermittent Porphyria: Clinical and Selected aspects". Ann. Intern. Med. 1980; 83: 851-864.
67. Moore, M.: "Porfíria Aguda Intermitente". Endocr. Clin. Metabol. 1982; 5: 7-32.
68. Günter H. "Die Hematoporphyrin". Dtsch. Arch. Klin. Med. 1911; 105: 89-146.
69. Schultz JM. "Ein Fall von porphyrin Leptosus. Kompliziert durch Lepra Visceralis". Inaugural dissertation, Greifswald. 1874.
70. Levin E. "Uroporphyrinogen III Decarboxylase in human Congenital erythropoietic porphyria". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1969; 63: 856-863.
71. Romero G, Levin E. "Uroporphyrinogen III Decarboxylase in bovine erythropoietic porphyria". Science 1968; 161: 907-908.
72. Nordmann Y, Deybach JC. "Congenital erythropoietic porphyria". Semin. Dermatol. 1986; 5: 2: 106-114.
73. Piñol J, Castells A, Indacochea A, y cols. "A case of biochemically unclassifiable Hepatic Porphyria". Br. J. Dermatol. 1969; 81: 270-275.

74. Taxonera C, Enriquez de Salamanca R, y cols. "Coproporfiria Hereditaria: primeros casos descritos en España". *An. Med. Intern.* 1985; 2: 278-280.
75. Day R, Eales L. "Porfíria Variegata". *Endocr. Clin. Metab.* 1983; 5: 34-57.
76. Mustajoki P. "Variegate porphyria. Twelve year's experience in Finland". *Quart. J. Med. N.S.* 1980; 49: 191-203
77. Muhlbaner J, Pathak M, Tishler P, y cols. "Porphyria Variegata in New England". *JAMA.* 1982; 247: 3095-3102.
78. Moore M. "International reviews of drugs in Acute Porphyrias". *Int. J. Biochem* 1980; 12: 1089-1097.
79. Disler P, Blekkenhorst H, Eales L, y cols. "Guidelines for drugs prescription in patients with acute porphyries". *S. Afr. Med. J.* 1982; 61: 656-660.
80. Poh-Fitzpatrick MB. "The importance of correct diagnosis in Porphyria Variegata". *J. Am. Acad. Dermat.* 1983; 8: 115-116.
81. Poh-Fitzpatrick MB. "Erythropoietic protoporphyria". *Semin. Dermatol.* 1986; 5; 2: 99-105.
82. Deleo V, y cols. "Erythropoietic protoporphyria, ten years experience". *Am. J. Med.* 1976; 60: 8-22.
83. Cripps D, Scheener R. "Hepatobiliary changes in Erythropoietic protoporphyria". *Arch. Pathol.* 1976; 80: 8-22.
84. Lopez Miras A. "Características de la Porfíria Cutánea Tarda. Análisis de 566 casos". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 1988.
85. Schüller A. "Aspectos clínicos de la Porfíria Hepatocutánea Tarda". *An. Real. Acad. Nac. Med.* 1987; 104: 538-551.
86. Enríquez de Salamanca R, Vidal F, de Diego A, Gilsanz V. "High incidence of peptic ulcer in porphyria cutánea tarda". *Med. Chir. Dig.* 1982; 11: 119-121.
87. Enríquez de Salamanca R.; "Electroneurophysiological abnormalities in Porphyria Cutanea Tarda". *Clin. Exp. Derm.* 1985; 10: 438-443.
88. Vernevil H. y cols. "Familial and sporadic porphyria cutanea. Two different diseases". *Hum. Genet.* 1978; 42: 145-151.
89. Enríquez de Salamanca R, y cols. "Porfíria Cutánea Tarda". *Endocrin. Clin. Metabol.* 1982; 4: 46-67.
90. Lefkowitz JH, Grossman ME. "Hepatic pathology in Porphyria Cutanea Tarda". *Líver.* 1983; 3: 19-29.
91. Cortes M, Oliva H, Paradinas F, Hernandez Guio. "The pathology of the liver in Porphyria Cutanea Tarda". *Histopathology* 1980; 4: 471-485.

92. Valls V, Enríquez de Salamanca R, Peña L, y cols. "Hepatitis B serum markers in Porphyria Cutanea Tarda". *J. Dermatol.* 1986; 13: 24-29.
93. Rochi E, Gibertini P, Cassanelli M, y cols. "Hepatitis B virus in Porphyria Cutanea Tarda". *Liver* 1986; 6: 153-157.
94. Bruguera M. "Liver involvement in Porphyria". *Semin. Dermatol.* 1986; 5: 178-185.
95. Baravalle E, Prieto J. "Serum antibodies against porphyric hepatocytes in patients with Porphyria Cutanea Tarda". *Gastroenterology.* 1983; 84: 1483-1491.
96. Elder, G.: "The porphyrias: Clinical Chemistry, Diagnosis and Methodology". *Clin. Haematol.* 1980; 9: 371-398.
97. Kalb E, Grossman M, Poh-Fitzpatrick M.: "Correlation of serum and urinary porphyrin levels in Porphyria Cutanea Tarda". *Arch. Derm.* 1985; 121: 1289-1297.
98. Ippen H. "Long term prognosis of cutaneous porphyrias". En: "Simposium of Porphyrias". Eds. Garsi. S.A. Madrid, 1982; pp: 55-59.
99. Doss M. "Hereditary Chronic Hepatic Porphyria". *Id. anterior* 1982; pp: 61-65.
100. Topi G, D'alessandro L. "Clinical Observation, diagnostics and therapy for Porphyria Cutanea Tarda". En: *Diagnosis and therapy of Porphyrias and Lead Intoxication.* Doss, M. (Eds) Springer-Verlag, Berlin, 1978; pp: 117-120.
101. Malina L, Chlumsky J. "The problem of possible etiological factors in origen and development of Porphyria Cutanea Tarda". *Id. anterior*, 1978; pp: 117-120.
102. Kordac V, Martasek P, Kalab M, Semradova M, Papezoza R. "Chloroquine in the treatment of Porphyria Cutanea Tarda Symptomatica". *Cas. Lek. Ces.* 1981; 120: 1225-1227.
103. Herrero C. "Caracterización bioquímica de la Porfiria Cutanea Tarda". Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Univ. de Barcelona 1979.
104. Montagnani A, Pizzino D, Fanti PS. "Eight years of experience and Follow-up". *Boll. Dell'Ist. Derm. S. Gallicano*, 1987; 13: 283-288.
105. Enriquez de Salamanca, R y C.: "Experimental Porphyria". *Semin. Dermatol.* 1986; 5: 2: 207-212
106. Cripps D, Peter H, Drogamaci, I. "A 20 to 30 years follow-up study on 204 patients". *Br. J. Dermatol.* 1984; 111: 413-412.
107. Malina L, Chlumsky J, Chlumka A, Buresova I, Ktek V. "Long term follow-up of Porphyria Cutanea Tarda patients". *Boll. Dell'Ist. Derm. S. Gallicano*, 1987; 13: 279-282.
108. Batlle A, Stella M, Melito V, Guzman H, Pietropaolo N, Cabrera H. "S-Adenosil-L-Metionina and Porphyria Cutanea Tarda". *Boll. Dell'Ist. Derm. S. Gallicano.* 1987; 13: 261-266.
109. Beaumont C, Fauchet R, Phung L, y cols. "Porphyria Cutanea Tarda and HLA-Linked Hemocromatosis". *Gastroenterology* 1987; 92: 1833-1838.

110. Granick L, Sassa S, Granick S, Levere R, Kappas A. "Studies in lead poisoning II. Correlation between the ratio of activated Aminolevulinic Acid Deshydrase of whole blood and the blood lead level". *Biochem. Med.* 1973; 8: 159-163.
111. Sassa S. "Aminolevulinic Acid Deshydrase assay". *Enzyme* 1982; 28: 133-137.
112. Eiseman JL, Alvares AP. Alterations induced in haem pathway enzymes and monooxygenases by gold. *Mol. Pharmacol.* 1978; 14: 1176-1188.
113. Lahav M, Eptein O, Schoenfeld N, Shaklai N, Atsmon A. "Increased porphobilinogen deaminase activity in patients with malignant Lymphoproliferative diseases". *JAMA.* 1987; 257: 39-42.
114. Moore MR, Goldberg A. "Normal and abnormal haem biosynthesis". En: *Iron in biochemistry and medicine*. Jacobs A, Worwood M. (Eds). Academic Press. Londres 1974; 115-144.
115. Batlle A, Magnin P. "Porfirias y Porfirinas, Aspectos clinicos y bioquímicos". *Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires.* 1988.
116. Kenneth E, Zaider F, Morledge J, Poh-Fitzpatrick B. "Urinary Porphyrin Excretion in Normal Children and Adults". *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 4: 483-489.
117. Elder G. "Recent advantage in the identification of enzyme deficiencies in the Porphyrines". *Br. J. Dermatol.* 1983; 108: 729-737.
118. Folwer C, Ward M. "Variegata Porphyrin provoked by contraceptive pill". *Br. Med. J.* 1975; 1: 663-666.
119. McKenzie W, Acharya V. "The oral contraceptive and Variegata Porphyrin". *Br. J. Dermatol.* 1972; 86: 453-456.
120. Hunter JAA, y cols. "Hereditary Coproporphyrin associated with pregnancy". *Br. J. Dermatol.* 1971; 84: 301-303
121. Lamon M, Frykholm BC. "Pregnancy and Porphyrin Cutanea Tarda". *Johns Hopkins Med. J.* 1979; 145: 235-238.
122. Baxi L, y cols. "Porphyrin Cutanea Tarda and pregnancy". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 146: 333-337
123. Marks R. "Porphyrin Cutanea Tarda". *Arch. Dermatol.* 1982; 118: 452-455.
124. Rajka G. "Pregnancy and Porphyrin Cutanea Tarda". *Acta Derm. Venereol.* 1984; 64: 444-449.
125. Stern R, y cols. "Sistemic Lupus Eritematosus associated with klinefelter's syndrome". *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 18-21.
126. Kirch R, Kordac V. "Epidemiology of Acute Porphyrin". *Molec. Aspects Med.* 1990; 11: 39-48.
127. Kushner J. "The enzymatic defect in Porphyrin Cutanea Tarda". *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 709-715.

128. Behm R, Unger, W. "Oral contraceptive and Porphyrin Cutanea Tarda". Can. Med. Assoc. J. 1974; 110: 1052-1061.
129. Grossman M, Poh-Fitzpatrick M. "Porphyrin Cutanea Tarda". Dermatol. Clin. 1986; 4: 297-309.
130. Sixel F, Doss M. "Chronic Hepatic Porphyrin in females after oral contraceptive medication". Ach. Dermatol. Res. 1983; 278: 13-16.
131. Enríquez de Salamanca R, Mingo D, Chinarro S, Juanjo M, Perpiña J. "Patterns of porphyrin excretion in female estrogen induced porphyria cutanea tarda". Arch. Derm. Res. 1982; 274-277.
132. Kordac V, Martasek P, Kalab M, Zoubek V, Kotal P, Jirsa M, Jirasek A, Bednar B. "Chloroquine in the treatment of Porphyrin Cutanea Tarda". Boll Dell'Ist. Dermatol. S. Gallicano, 13: 1987; 267-272.
133. Kordac V, Martasek P, Zoubek V. y cols. "Porphyrin Cutanea Tarda, manifestation and therapy". Ann. N.Y. Acad. Sci. 1987; 514: 335-336.
134. Martasek P, Kordac V, Zoubek V, Enchdolgior G, Fekete Z, Bartek J, Goldenberg A, Kotal P. "Epidemiology of Porphyrin Cutanea Tarda in Czechoslovakia and Mongolia". Boll Dell'Ist. Derm. S. Gallicano, 1987; 13: 330-331.
135. Levere R. "Stilbestrol- induced porphyria". Blood 1966; 28: 569-571.
136. Eales L. "Porphyrin as seen in Cape Town: a survey of 250 cases and some recent studies". S. Afr. J. Lab. Med. 1963; 9: 145-151.
137. Doss M. "The inheritance and prevalence of Porphyrin Cutanea Tarda". Molec. Aspects. Med., 1990; 11: 75-76.
138. Enriquez de Salamanca R, Olmos A, Peña ML, Berges L, Perpiña J. "The Genetic Basic of porphyria cutanea tarda" Arch. Dermatol. Res. 1985; 277: 8-12.
139. Dean G, Barnes H. "Porphyrin. A South African Screening experiment". Br. Med. J. 1958; 1: 298-301.
140. Askelvold R. "Routine analysis of porphyrins in urine". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1951; 3: 318-319.
141. Doss M, Tiepermann V, Schenider J, Schmid H. "New types of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation". Klin. Wochenschr 1979; 57: 1123-1131.
142. Thunell S, Holmberg L, Lundgren J. "Aminolevulinatase porphyria in infancy. A clinical and biochemical study". J. Clin. Chem. Biochem. 1987; 25: 5-8.
143. Golberg A, Rimington M. "Diseases of Porphyrin Metabolism". Springfield, IL, CC Tomas. 1962.
144. Tishler V. y cols. "High prevalence of Acute Intermittent Porphyrin in a psychiatric patient population". Am. J. Psychiatry 1985; 142: 1430-1438.

145. Piñol y cols. "Hepatoerythropoietic porphyria, une nouvelle forme de porphyrie". Ann. Dermatol. Syph. 1975; 102: 129-136.
146. Günther WW. "The porphyrias and erythropoietic porphyria. An unusual case". Aust. J. Dermatol. 1967; 9: 23-29.
147. Hofstad F, y cols. "Hepatoerythropoietic porphyria with a hitherto undescribed porphyrin pattern". Acta. Pediat. Scand. 1973; 62: 380-384.
148. Simon y cols. "Hepatoerythropoietic porphyria presenting as scleroderma and acroesclerosis". Br. J. Dermatol. 1977; 96: 663-668.
149. Ippen y cols. "Congenital porphyria". Clin. Haematol. 1980; 9: 323-344.
150. Czarnecki DB. "Hepatoerythropoietic porphyria". Arch. Dermatol. 1980; 116: 307-311.
151. Haeger-Aronsen B. "Hereditary Coproporphyria, Study of a Swedish family". Ann. Intern. Med. 1968; 69: 221-223.
152. With TK. "Hereditary Coproporphyria, and Variegata Porphyria in Denmark". Dan. Med. Bull. 1983; 30: 106-116.
153. Dean G. y cols. "Investigaciones de las aberraciones congénitas del metabolismo". Informe del Grupo Científico de la O.M.S. 1968; 401: 29-33.
154. Dean G. "The Porphyrias". London, Pitman Medical, 1971; 1-170.
155. Mustajoki P. "Variegata Porphyria. Twelve year's experience in Finland". Q.J. Med. 1980; 194: 191-202.
156. Deleo M, Fitzpatrick B. "Erythropoietic protoporphyria, 10 year experience". Am. J. Med. 1976; 60: 8-18.
157. Deybach Da Silva. "Ferrochelatase in human Erythropoietic protoporphyria: The first case of a homozygous form of a enzyme deficiency". En: Nordman (Ed): Porphyrins and Porphyrias. Paris. Colloque Inserm. 1986; 134-163.
158. Bond J. "Screening for colorectal Cancer: need of controled trials". Ann. Int. Med. 1990; 113: 338-340.
159. Day RS, Enríquez de Salamanca R, Eales, L. "Quantification of red cell porphyrins by fluorescence scanning after Thin Layer Chromatography". Clin. Chim. Acta 1978; 89: 25-33.
160. Eales L, Levey, Sweeney, G. "The place of screening test and quantitative investigations in the diagnosis of the porphyrias". S. Afr. Med. J., 1960; 40: 63-71.
161. Ferioli A.: "The use of urinary porphyrins to monitor occupational and environmental exposure to chemicals". En: Occupational and Environmental Chemical Hazards. Ed.: Ellis Horwood Limited, Chichester U.K.. 1987.
162. Morley A, Geary D, Harben F. "Hexachlorobenzene pesticides and porphyria". Med. J. Aust. 1973; 1: 565-573.

163. Bleiberg J, Wallen M, Brodtkin R, Appelbaum, JL. "Industrially acquired porphyria". Arch. Dermatol. 1964; 89: 793-797.
164. Centen AH, Strik JJTWA, Colombi, M. "Coproporphyrinuria and Chronic Hepatic Porphyria A, found in people from Seveso (Italy) expositing to TCDD". En: Chemical Porphyria in Man. Ed.: Elsevier, Amsterdam, 1979; 75-81.
165. Doss M, Sauer H, Von Tieperman R, Colombi M. "Development of chronic hepatic porphyria (Porphyria Cutanea Tarda) with inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency under exposure to dioxin". Int. J. Biochem. 1984; 4: 369-373.
166. Chang KJ, Lu FJ, Tung TC. "Studies on patients with polychlorinated biphenyl poisoning". Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol 1980; 30: 547-553.
167. Wail T.: "Porphyria Cutanea Tarda and estrogens". JAMA 1967; 201: 101-105.
168. Sepulveda P. "Estudios metodológicos sobre la concentración urinaria de porfirinas". Tesina U.C.M.. 1990.
169. Krower F. "A detection limit". Clin. Chem. 1989; 35: 900-901.
170. Ernest J. "The pursuit of quality in Clinical Laboratory Analyses". Clin. Chem. 1990; 36/9: 1602-1604.
171. Colombi A, Maroni M, Ferioli A, Castoldi MR. "Increase in urinary porphyrin excretion in workers exposed to polychlorinated biphenyls". J. Appl. Toxicol. 1982; 2: 117-121.
172. Strick JJ, Doss M, Schraa G. "Coproporphyrinuria and Chronic Hepatic Porphyria A, found in farm families from Michigan (USA)". En: Chemical Porphyria in Man. Ed.: Elsevier, Amsterdam, 1979; 29-53.
173. Watson AE, Schwartz M. "A simple test for urinary PBG". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1941; 47: 393-402.
174. Poland MR, Smith A, Metter D, Possick G. "A Healthy survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant". Arch. Environm. 1971; 22: 316-327.
175. Strick F, Doss M, Schraa A, Robertson M, Tieperman RV. En: Chemical Porphyria in Man. Ed.: Elsevier, Amsterdam, 1979; 29-53.
176. Colombi DP, Maroni J, Ferioli A, Valla R, Coletty Foá. "Thin Layer Chromatography of urinary porphyrins for the biological monitoring of occupational exposure to porphyrinogenetic substances". Am. J. Ind. Med. 1983; 4: 551-564.
177. Muñoz J. trastornos de la biosíntesis del Hemo inducidos por Carbamazepina. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, U.C.M.. 1990.
178. Gajdos A, Torok M. "Porphyries and Porphyrines". Biochimie et clinique. Ed. Masson et Cie, Paris, 1969; 212-220.
179. Fernandez F, Henriy C, Goldenberg A. "Assay of urinary porphyrins". Clin. Chem. 1966; 12: 463-474.

180. Doss M, Smith E. 'Rapid determination of urinary total porphyrins'. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 1971; 9: 415-418.
181. Torben S, Pedersen C. 'Ion Exchange analysis of porphyrins in urine'. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1978; 38: 279-289.
182. Elder GH. Enzymatic defects in porphyria: an overview. Semin. Liver. Dis. 1982; 2: 87-99.
183. Day RS, Enríquez de Salamanca R, Eales, L. 'Quantification of Red Cells porphyrins by fluorescence scanning after Thin Layer Chromatography'. Clin. Chim. Acta 1978; 89: 25-34.
184. Smith SG. 'The use of Thin Layer Chromatography in the separation of porphyrin'. Br. J. Dermatol. 1975; 93: 291-293.
185. Seubert A, y S. 'Analysis of porphyrins and their isomers with High Performance Liquid Chromatography'. Anal. Biochem. 1982; 124: 303-307.
186. Sagen E, Romslo I. 'Determination of porphyrins by High Performance Liquid Chromatography'. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985; 45: 309-314.
187. Westerlund J, Pudek M, Schreiber E. 'A rapid and accurate Spectrofluorimetric method for quantification and screening of urinary porphyrins'. Clin. Chem. 1988; 34/2: 345-351.
188. Roberts T, y cols. 'HCP presenting with photosensitivity induced by contraceptive pill'. Br. J. Dermatol. 1977; 96: 549-555.
189. Lim CK. 'High Performance Liquid Chromatography of uroporphyrinogen and coproporphyrinogen isomers with amperometric detection'. Biochem. J. 1986; 243: 629-633.
190. Urs A, Meyer 'Porfirias' En: Harrison. Principios de Medicina Interna Ed. McGraw-Hill - Interamericana de España, 1991; 12 Ed.: 2120-2126.
191. Rimington C. 'Spectral absorption coefficients of some porphyrins in the Soret-band region'. Biochem. J. 1960; 75: 620-623.
192. With TK, Redersen. 'Ion-exchange analysis of porphyrins in urine'. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1978; 38: 279-289.
193. Lockwood W, Paulos V. 'Clinical porphyrin unit: 4 years experience'. Int. J. Biochem. 1980; 12: 1085-1088.
194. Paulos V, Lockwood W. 'The Allen correction for porphyrin estimation in spectrofluorimetry'. Int. J. Biochem. 1980; 12: 1051-1052.
195. Martinez C, Mill G. 'Spectrophotometric determination of porphyrins in urine'. Clin. Chem. 1971; 17: 199-205.
196. Walters M, Thornton D. 'Multiwavelength analyses from derivative of spectro'. Clin. Chem. Acta 1986; 157: 311-316.

197. Jones, K.: 'Quantitative of urinary porphyrins by use of second derivative spectroscopy'. Clin. Chem. 1979; 25: 71-74.
198. O'Haver TC. 'Potential Clinical Applications of Derivative and Wavelength-Modulation Spectrometry'. Clin. Chem. 1979; 25: 1548-1553.
199. Fekete Z, Martase KP, y col: 'Occurrence of Porphyria Cutanea Tarda in Presov Country of CZECH and Slovak Federative Republic' Gastroenterology 1992; part. 2:4.
200. Jones K, Sweeney D. 'Measurement of Urine porphyrins and porphyrinogens'. Biochem. Med. 1976; 15: 223-232.
201. Christensen G, Johanessen B, Romslo I. 'A rapid assay for urinary porphyrins by Dual-Wavelength Spectrophotometry'. Clin. Chim. Acta 81: 229-235.
202. Walters M, Thornton J. 'Multiwavelength analyses of derivative Spectra an aplication for the determination of urinary porphyrins'. Clin. Chim. Acta 1986; 157: 311-316.
203. Deacon: 'Performance of screening test for porphyria'. Ann. Clin. Biochem. 1988; 25: 392-397.
204. Elder GH. 'Metodología diagnóstica de las Porfirinas'. Endocrin. Clin. Metabol. 1982; 4: 21-31.
205. Moore M. 'Laboratory investigation of disturbances of porphyrin metabolism'. Assoc. Clin. Pathol. Broadsheet 109, Br. Med. Assoc., London. 1983.
206. Lim C, Peter J. 'Urine and fecal porphyrin profiles by reverse-phase High Performance Liquid Chromatography in the porphyrias'. Clin. Chim. Acta 1984; 25: 392-397.
207. Lim C, Wright J. 'The occurrence and determination of HMB sintethase and Uroporphyrinogen III sintethase in erythrocytes by High Performance Liquid Chromatography'. Biochem. J. 1983; 213: 85-88.
208. Mauzerall L, Granick S. 'The ocurrence and determination of δ Aminolevulinic Acid and Porphobilinogen in urine'. J. Biol. Chem. 1953; 219: 435-446.
209. Garden, Mitchell y cols. 'Improve ethanol extraction procedure for determining zinc protoporphyrin in whole blood'. Clin. Chem. 1977; 23: 1585-1589.
210. Elder G.: 'Haem synthesis and porphyrias'. Biochemistry in clinical practice, London medical book limited 1983; 175-176.
211. Lookwood B, Rossi F. 'Rapide procedure for faecal porphyrin assay'. Clin. Chem. 1985; 31: 1163-1167.
212. Doss M. 'Porphyries and Porphyrins precursors'. Ed. Curtius. Berlin. 1976; 1323-1371.
213. Rimington C. 'Investigation of Porphyrin/Porphyria'. Broadsheet, 20, Asoc. Clin Pathol. 1958.
214. Eales L. 'The place of screening in test diagnosis of porphyrias'. S. Afr. Med. J. 1966; 40: 63-71.

215. Scully R. 'Normal reference Laboratory Values'. N. Engl. J. Med. 1990; 302: 37-48.
216. Chu y Chu. 'Porphyrin patterns in different types of Porphyrrias'. Clin. Chem. 1967; 13: 371-387.
217. Doss M. 'Normal ranges of porphyrins and precursors in human tissues, urine and faeces'. En: Chemical Prophyria in Man (Ed. Strik & Koeman). Elsevier, Amsterdam. 1979.
218. Doss M. 'Pathobiochemical trasition of secondary coproporphyrinuria to Chronic Hepatic Porphyrrias in humans'. Klin. Wschr. 1980; 58: 141-148.
219. Elder G. 'Porphyrin metabolism in Porphyrria Cutanea Tarda'. Semin. Hematol. 1977; 14: 227-242.
220. Grosser Y, Eales L. 'Patterns of the porphyrin excretion in the hepatocutaneous porphyrias'. S. Afr. Med. J. 1973; 47: 1-17.
221. Mas V, Catalan T, y cols. 'Patrón electroforetico de la excreción urinaria de porfirinas en la Porphyrria Cutanea Tarda'. Med. Seg. Trab. 1979; 106: 37-38.
222. Peña M. Arch. Fac. Med. Mad. Vol. XXXIV, 1978; 195-202.
223. Marver H, Tschudy P, Pelroth MG, Coccins A. 'Coordinate synthesis of heme and apoenzyme in the formation of trupyophana pyrrolase'. Science 1966; 154: 501-506.
224. Martinez C, Mills G. 'Spectrofluorometric determination of porphyrins in urine'. Clin. Chem. 1971; 17: 199-212.
225. Marver H, Tschudy P, Collins A. 'The permissive effect of hydrocortisone on the induction of δ Aminolevulinic Sinthetase'. Biochem. J. 1966; 99: 31-40.
226. Mauzerall D, Granick S. 'Porphyrin biosynthesis in erithrocytes'. J. Biol. Chem. 1958; 232: 1141-1148.
227. Mauzerall D, Granick S. 'The ocurrence and determination of δ Aminolevulinic Acid and Porphobilinogen in urine'. J. Biol. Chem. 1956; 219: 435-440.
228. Elder G, Robert E, Enríquez de Salamanca R. 'Genetic a pathogenesis of human Uroporphyrinogen Decarboxylase defects'. Clin. Biochem. 1989; 22: 163-168.
229. Topi, D'Alessandro: 'Liver in Porphyrria Cutanea Tarda'. En: Porphyrins in human disease. Ed.: Doss, M. 1976.
230. Felsher F, Kushner P. 'Hepatic siderosis en Porphyrria Cutanea Tarda'. Semin. Haematol. 1977; 14: 243-251.
231. Kramer S. 'Iron metabolism in the porphyrias'. S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 1963; 9: 283-287.
232. Guiringuelli P, Farfaglia P, Guiringuelli L. 'Clinica delle turbe del metabolismo delle porfirine nell'uomo; Min. Med. 1987; 78: 1495-1517.

233. Sutherland A, Watson C. "The effect of alcohol on the urinary porphyrins". J. Lab. Clin. Med. 1951; 29-39.
234. Doss M. y cols. "Alcohol-induced decrease in Uroporphyrinogen Decarboxylase in rats". Enzyme 1981; 26: 24-31.
235. McColl C, y cols. "Acute ethanol ingestion and haeme biosynthesis in healthy people". Europ. J. Clin. Invest. 1980; 10: 107-112.
236. Doss M, Baumann H, Sixel F.: "Alcohol in Acute Porphyria". Lancet I, 1981; 1307-1309.
237. Goldberg A, McColl K, Moore M.R. "Alcohol in Porphyria". Lancet II, 1981; 925-431.
238. With T. "Advice to porphyrics". Lancet II, 1981; 639-647.
239. Valis V. "Tratamiento de la Porphyria Cutanea Tarda con Cloroquina". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 1991.
240. Pimstone N. "Porphyria Cutanea Tarda". Semin. Haematol. 1982; 2: 132-142.
241. Montagnani A. "Clinical Features and Therapy of Porphyria Cutanea Tarda". Boll. Inst. S. Gallicano 1987; 13: 283-288.
242. de Diego A.: "Estudios bioquímicos y anatomoclínicos sobre la Porphyria Cutanea Tarda". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M.
243. Topi G, D'Alessandro G. En: "Diagnosis and therapy of porphyrias and lead intoxication". Ed.: Doss. Springer-Verlag, Berlin, 1978; pp. 107-110.
244. Watson J. "Normal limits of urinary coproporphyrin excretion determined by an improved method". Jour. Lab. Clin. Med. 1982; 41: 663-669.
245. Enríquez de Salamanca R, Peña ML, Chicarro S. "Quantitative and Qualitative porphyrin excretion in normal subjects". Int. J. Biochem. 1982; 14: 241-254.
246. Andrews J. y cols. "Hereditary Coproporphyrin: incidence in a large English family". J. Med. Genet. 1984; 21: 341-347.
247. Doutre M, y cols. "Porphyria Cutanea Tarda de l'enfant". Ann. Dermatol. Veneerol. Paris. 1981; 108: 751-757.
248. D'alessandro G, Topi G. "Current diagnostic problems in cutaneous porphyrias in infancy". En: Diagnosis and therapy of Porphyrias y Lead Intoxication. Ed.: Doss, Springer-Verlag, Berlin. 1978; 139-142.
249. Laguna C, Velasco J, Enríquez de Salamanca R. "Porphyria Cutanea Tarda en una niña de 6 años". Bol. Cat. Pediat. U.C.M. 1975; 18: 3-12.
250. Cruces M, Enriquez de Salamanca R, y cols. "Two cases of infantile and familial Porphyria Cutanea Tarda". Dermatologica 1980; 161: 201-210.
251. Battle AMC. "The porphyrias". Semin. Dermatol. 1986; 5: 2; 70-87.

252. Hsia R, Page M. "Coproporphyrin studies in Children". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1954; 85: 86-88.
253. Roenigk H, Gottlob M. "Estrogen-induced Porphyria Cutanea Tarda". *Arch. Dermatol.* 1970; 102: 260-266.
254. Rocchi E, Balli F. y cols. "Coproporphyrin excretion healthy newborn babies". *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1984; 3: 402-407.
255. Hernandez. "Valoración del crecimiento somático". En: Peña J. (ed.). Madrid, Jarpyo, 1985; 17-29.
256. Mc Coll K. y cols. "Alterations in haem biosynthesis during the human menstrual cycle". *Clin. Sci.* 1982; 62: 183.
257. Mercke C, Lundh B. "Erythrocyte filterability and heme catabolism during the menstrual cycle". *Ann. Intern. med.* 1976; 85: 322.
258. KUSHNER, P. y cols. "An inherited enzyme defect in Porphyria Cutanea Tarda". *J. Clin. Invest.* 1976; 58: 1086-1097.
259. Weimar M. y Weimar W. "Estrogen-induced Porphyria Cutanea Tarda complicating treatment of prostatic carcinoma". *J. Urol.* 1978; 120: 643-648.
260. Saced-Uz-Zafar M. y cols. "Co-existent Klinefelter's syndrome, acquired cutaneous hepatic porphyria and Sistemic Lupus Eritamatosus". *Henry Ford Hos. Med. J.* 1970; 18: 227-231.
261. Paxton JW. y cols. "Urinary excretion of 17-oxoosteroids in Hereditary Coproporphyrin". *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 49: 441-444.
262. Kappas A. "Estrogens and the liver". *Gastroenterology.* 1967; 52: 113.
263. Liberatos C, y cols. "Urinary porphyrins and their precursors in human pregnancy". *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 1972; 79: 921-925.
264. Rose JA, Hellmann ES, Tshudy Dp. Effect of diet on induction of experimental porphyria. *Metabolism.* 1961; 10: 514-521.
265. Brodie M, Goldberg A. Acute hepatic porphyrias. *Clin. Haematol.* 1980; 9: 253-272.
266. Steward M, Hensley W. "An acute attack of Variegata Porphyria complicated by severe autonomic neuropathy". *Aust. NZ. J. Med.* 1981; 11: 82-86.
267. Liberatos C, Arapakis G. y cols. "Variegata Porphyria with unusual neurologic manifestations". *Am. J. Med. Sci.* 1976; 272: 211-222.
268. Mustajoki P, Uvoristo M, Reunala T. "Celiac disease or dermatitis herpetiformis in three patients with porphyria". *Anesthesiology.* 1980; 53: 15-23.
269. Birchfield I, Cowger ML. "Acute Intermittent Porphyria with seizures. Anticonvulsant medication-induced metabolic changes". *Am. J. Dis. Child.* 1966; 112: 561-563.

270. Chesney M, Wardlan L, Kaplan R, Chow JF. "Porphyria Cutanea Tarda complicating Wilson's disease". *Am. Acad. Dermatol.* 1981; 4: 64-74.
271. Goldberg A, Rimington C. "Hereditary Coproporphyrin". *Lancet* i: 632, March, 22, 1967.
272. Scully E. y cols. "Case records of the Massachusetts General Hospital". *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 839-845.
273. Houston A. y cols. "Hereditary Coproporphyrin and epilepsy". *Arch. Dis. Child.* 1977; 52: 646-651.
274. Stein A, Tschudy D. "Acute Intermittent Porphyria. A clinical and biological study of 46 patients". *Medicine* 1970; 49: 21-32.
275. Eales L: "Porphyria and the dangerous life-threatening drugs". *S. Afr. Med. J.* 1979; 56: 914-923.
276. Thomas S, Jordan M. "Nucleotide sequence of the hem Locus encoding Porphobilinogen deaminase of ECK 12". *Nucleic. Acids Res.* 1986; 14: 6215-6219.
277. Dutcher P. y cols. "Porphyria Cutanea Tarda in a patient with acute leukemia". *Am. J. Hematol.* 1986; 23: 69-75.
278. Lai CL, Wu PC, Lin HJ, Wong KL. "Case reported of symptomatic Porphyria Cutanea Tarda associated with Histiocytic Lymphoma". *Cancer.* 1984; 53: 573-575.
279. Fivenson D, Ding A. "Porphyria Cutanea Tarda in a patient with agnogenic myeloid metaplasia". *Arch. Dermatol.* 1984; 120: 538-540.
280. Maughan W, Muller A. "Porphyria Cutanea Tarda associated with lymphoma". *Acta Derm. Venereol.* 1979; 59: 55-59.
281. Grossman M, Bickers D. "Porphyria Cutanea Tarda. A rare cutaneous manifestation of hepatic tumors". *Cutis* 1978; 21: 782-782.
282. Rayhanzadeh S, Shoss G, Noyes J. "Porphyria Cutanea Tarda associated with lymphosarcoma". *Arch. Dermatol.* 1975; 111: 129-131.
283. Burnet W, Lamon M, Levin J. "Haemophilia, Hepatitis and Porphyria". *Br. J. Dermatol.* 1977; 97: 452-464.
284. Chapman G.: "Porphyria Cutanea Tarda and Beta-Thalassaemia Minor with iron overload in mother and daughter". *Br. Med. J.* 1980; 280: 1255-1261.
285. Wissel S, Sordillo P. y cols. "Porphyria Cutanea Tarda associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome". *Am. J. Hematol.* 1987; 25: 107-117.
286. Larnier C, Avenel M. y cols. "Granulomatous hepatitis induced by mycobacterium avium in one patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome revealed by Porphyria Cutanea Tarda". *Gastroenterology Clin. Biol.* 1987; 11: 264-274.
287. Uthemann H, Kititschker, Ussner R, Georj G. "Serologische Hepatitis-B-markers bey Porphyria Cutanea Tarda". *Dtsch. Med. Wochenschs* 1980; 105: 1718-1723.

288. Bel A, Girard D. "Porphyria Cutanea Tarda avec antigène HBS de hepatitis chronique agressive". Nour Presse Med. 1980; 9: 2027-2033.
289. Valls V, Enríquez de Salamanca R, Rebollar J, y cols. "Hepatitis B serum markers in Porphyria Cutanea Tarda". J. Dermatol. 1986; 13: 24-29.
290. Kodama y cols. "Changes in δ Aminolevulinic Synthetase and δ Aminolevulinic Deaminase in cirrotic liver". Gastroenterology 1983; 84: 236-241.
291. Coburn PR, Coleman JC, Cream JJ, Hawk JM. y cols. "Porphyria Cutanea Tarda and Porphyria Variegata unmasked by viral hepatitis". Clin. Exp. Dermatol. 1985; 10: 169-174.
292. Mascaro M, Piñol AJ. y cols. "El hígado porfírico. Correlaciones entre histopatología clínica y laboratorio". Actas Dermo-sif. 1973; 64: 177-202.
293. Solis JA, Enríquez de Salamanca R, Schuller A, y cols. "Association of Porphyria Cutanea Tarda and primary liver cancer: ten cases". Dermatol. 1982; 9: 131-137.
294. Enríquez de Salamanca R, Arroyo M, Panadero P. y cols. "Mg, Cu y Zn en la Porphyria Cutanea Tarda". Rev. Iberam. Invest. Clin. 1988; 8: 442-449.
295. Gentil A, Aznar A, y cols. "Estudio de lacticoacidemia y piruvicemia en hepatopatías difusas". Rev. Clin. Exp. 1980; 154: 345-357.
296. Jelavic D. "Hiperdislipemia porfírica". En: Mesa redonda sobre hiperlipemias. Ed.: Schüller, A., Garsi, Madrid, 1981; 102-109.
297. Villa de la M, y cols. "Estudio comparativo de las modificaciones lipídicas en enfermos cirróticos". Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1980; 57: 397-402.
298. Serrano M, Picardo MG. y cols. "Valor de las fracciones lipídicas en el diagnóstico de hepatopatías alcohólicas". Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1980; 57: 471-472.
299. National Diabetes Data Group. "Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance". Diabetes 1979; 28: 1039-1057.
300. Franks G. y cols. "Carbohydrate metabolism in Porphyria Cutanea Tarda". Am. J. Med. Sci. 1979; 277: 163-171.
301. Font de M.. "Metabolismo hidrocarbonado en la Porphyria Cutanea Tarda". Tesis doctoral, Facultad de Medicina, U.C.M. 1980.
302. Meyer A. Schmid R. "The porphyrias". En: The metabolic basis of inherited diseases". Ed.: McGraw Hill, N.Y. 1978; 1160-1220.
303. Kordac V. "Frecuence of occurrence of hepatocelular carcinoma in patients with Porphyria Cutanea Tarda". Neoplasma 1972; 19: 135-139.

DECLARADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE

INTITULADA "Estudio de la excreción urinaria de

Screening de porfirias: prevalencia de la porfiria cutanea tarda " en una amplia muestra de la población general de Madrid
DE LA QUE ES AUTOR DON

Manuel Grandal Masón

OBTUVO POR ^{UNANIMIDAD} LA CALIFICACION DE Apto cum laude

Madrid, 10 de Febrero de 1993

(El Presidente,

El Vocal,

El Vocal

El Vocal,

El Vocal Secretario,